A. CONDACSE
I. C. RĂDULESCU
T. CAROLI

EDITURA MEDICALĂ

Porfiriile

biochimie - clinică

Scanned with OKEN Scanner

A. CONDACSE ŞI COLAB.

Porfiriile

Lucrarea abordează problema porfiriilor, afecţiuni prin eroare de metabolism, care pot îmbrăca variate forme clinice.

Pornind de la experienţa lor personală, autorii tratează, analitic şi sintetic, probleme fundamentale de biochimie, biosinteză, fiziologie şi metabolism. Se insistă apoi pe aspectele diagnostice — sprijinite indispensabil pe cercetarea de laborator — ale principalelor entităţi nosologice, pentru o cît mai corectă atitudine terapeutică.

Fără a face o analiză amplă a cărţii, semnalăm importanţa deosebită acordată capitolelor afectate clinicii porfiriilor şi criteriilor lor de clasificare; în ele se conturează entităţile nosologice bine definite, integrate într-un anumit mediu geografic.

Cu lucrarea „Porfiriile", literatura noastră de specialitate se îmbogăţeşte, oferind tuturor cercetătorilor şi medicilor practicieni un studiu aprofundat despre o afecţiune pe cît de puţin cunoscută, pe atît de importantă.

Dr. A. CONDACSE, Dr. I. C. RĂDULESCU, Dr. T. CAROLI

616.6
C64

Porfiriile

Biochimie — clinică

BIBLIOTECA
MUNICIPALĂ
IAȘI

256.888

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI 1970

Scanned with OKEN Scanner

Tabla de materii

Pag.

Istoric 9

PARTEA I

Capitolul 1

Biochimia porfirinelor 15

Porfirinele 15
Metode de identificare 23

Capitolul 2

Biosinteza porfirinelor 30

Originea porfirinelor 30
Secvenţa reacţiilor biosintezei porfirinelor 31
Reglarea cantitativă a biosintezei porfirinelor 44

Capitolul 3

Fiziologie 50

Răspîndirea în natură 50
Metaloporfirinele 52
Alte fenomene fiziologice 54
Efectul fotosensibilizant 56

Pag.

Capitolul 4

Metabolism 59

Capitolul 5

Porfiria experimentală 63

Substanţe chimice inductoare 63
Porfiria experimentală predominent eritropoietică . . . 64
Porfiria cu caractere mixte 64
Porfiria experimentală de tip hepatic 66
Porfiria prin hexaclorbenzen 68
Alţi factori care influenţează metabolismul porfirinelor. . 70
— Efectul dietei asupra metabolismului pirolilor. . . . 70
— Rolul hormonilor estroprogestativi în metabolismul pirolilor 70
Modul de acţiune a substanţelor porfirinogenetice . . . 71
— Inhibarea unui represor fiziologic 72
— Inhibiţia alosterică 73
— Alterarea sistemului energeticoformator din mitocondrii 73
Leziunea biochimică 74

PARTEA a II-a

Capitolul 1

Consideraţii nosologice. Terminologia şi clasificarea porfiriilor 81

Capitolul 2

Porfiria eritropoietică (recesivă)

1. Porfiria eritropoietică congenitală 92
2. Protoporfiria eritropoietică 96
3. Coproporfiria eritropoietică 99
4. Porfiria eritropoietică lentă 100

Capitolul 3

Porfiria hepatică 102

1. Porfiria ereditară acută intermitentă (dominantă) . . . 102
Cadrul clinic general al formei manifeste 104
Fiziopatogenie 107
I. Sindromul abdominal 107
II. Sindromul biologic 112
III. Sindromul neurologic 116

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

IV. Sindromul psihiatric 128
Forma latentă 132
2. Porfiria cutanată tardivă ereditară *(porphyria cutaneea tarda hereditaria)* (Protocoproporfiria Waldenström) 134
3. Porfiria cutanată tardivă simptomatică *(porphyria cutaneea tarda symptomatica)* 155
4. Porfiria mixtă *(porphyria variegata)* 157
5. Coproporfiria ereditară 158

Capitolul 4

Porfiriile secundare 160

Porfirii secundare diferitelor boli 161
Porfirii secundare toxicelor 164
Porfiria epidemică turcă 168

Capitolul 5

Terenul porfirinic în patologia generală 171

Capitolul 6

Considerații generale finale 176

Capitolul 7

Tratament . . . . . .
Considerații generale 183

1. Măsuri terapeutice profilactice 186
2. Tratamente etiopatogenice 188
3. Tratamente simptomatice 199
4. Îngrijiri auxiliare. Reeducare funcțională. Tratamentul sechelelor 203
5. Tratamentul local 205
6. Tratamentul afecțiunilor asociate 207
7. Tratamentul adecvat fiecărei forme de boală . . . 207
8. Tratamentul porfirinuriilor (porfirii secundare) . . . 209

Bibliografie . . . . . .

Scanned with OKEN Scanner

Istoric

Deşi existenţa porfirinelor se leagă de apariţia vieţii, ele fiind materiale indispensabile respiraţiei celulare, cunoştinţele noastre asupra lor datează abia din anul 1841, dată la care Scherer reuşeşte să obţină, din sînge tratat cu acid sulfuric concentrat, un precipitat fără fier, care, după adăugare de alcool, îşi virează culoarea în roşu.

El intuieşte că această culoare roşie a precipitatului nu se datoreşte fierului, ci unui alt compus, pe care Mulder l-a numit, cu trei ani mai tîrziu, hematină fără fier (iron-free haematin).

Thudichum, în 1867, îi determină spectrul şi observă că are o fluorescenţă deosebită.

Hoppe-Seyler, în 1871, dovedeşte că substanţa purpurie descrisă de Scherer este hematoporfirina pe care şi reuşeşte s-o prepare din hemoglobină.

În 1874 este descris primul caz de porfirie autentică, de către Baumstork, raportat sub diagnosticul de pemphigus leprosus, *bolnavul eliminînd prin urină un pigment numit la acea vreme urorubrohematin şi care, de fapt, nu era decît uroporfirina. În 1880, MacMunn raportează cinci cazuri de reumatism subacut şi pericardită idiopatică, a căror urină conţinea un pigment roşu denumit de el urohaematin şi care se pare că era coproporfirina.*

Stokwis, în 1888, citează un caz de porfirie declanşat de sulfonal, iar Ranking şi Pardington, în 1890, publică două cazuri de crize abdominale dureroase şi manifestări neuropsihice, cu emisiuni de urină roşie, care conţinea un pigment asemănător cu hematoporfirina.

Scanned with OKEN Scanner

În 1906, Dobrschansky semnalează primul caz după ingerarea de barbiturice.

Garod, în 1892, studiind condiţiile de apariţie şi mijloacele de detectare a porfirinelor în urini, ajunge la concluzia, valabilă şi în prezent, că porfiriile fac parte din marea categorie a „erorilor înnăscute de metabolism".

Lucrările pline de interes elaborate de Solkowsky, Hamersten, Saillet, Anderson, Nebelthan, Nenki, Sieber şi alţii aduc contribuţii interesante la vremea lor în cunoaşterea acestei noi şi nedescifrate afecţiuni.

În anul 1911, Günther, plecînd de la cazul celebru Mathias Petry, izolează o formă clinică de porfirie de natură congenitală, care îi poartă şi numele. El descrie mai tîrziu formele abdominale acute şi forma cutanată tardivă, făcînd şi o primă clasificare a porfiriilor.

Începînd cu anul 1915, cînd a izolat în urinele primului caz menţionat de Günther uroporfirina, reuşind s-o separe de coproporfirină, H. Fischer domină prin lucrările sale biochimia porfirinelor. El stabileşte formula, izomeria şi sinteza multora din compuşii porfirinici, cercetări care au reprezentat punctul de plecare în recunoaşterea diverselor forme de porfirii şi a primelor încercări de clasificare.

În 1937, Waldenström, de la Universitatea din Lund, într-o valoroasă monografie pe 100 de cazuri observate în Suedia, descrie tabloul clinic al porfiriei acute intermitente, şi introduce numele de porfirie cutanată tardivă pentru unele cazuri care, pînă atunci, erau incluse după clasificarea lui Günther în porfiria eritropoietică cronică.

La mijlocul decadei a patra a secolului nostru se produce o explozie de cercetări care, pe baza studiului cu izotopi, a incubării de extracte de organe şi a modelelor experimentale, dau posibilitatea elucidării biosintezei porfirinelor şi identificării unora dintre enzimele care participă la acest proces complex biochimic. Sînt de subliniat nume ca: Rittenberg, Shemin, Watson, Tschudy, Granick, Shmid, Schwartz, Goldberg, Rimington, Falk, Neuberger, Vanotti, Stich, Heilmeyer, Magnus, Gajdos, Courcout, Garcin, Lapresle, Canivet şi alţii.

Dean şi Barnes, în Africa de Sud, descriu două forme clinice, variegata mixtă şi varianta simptomatică la populaţia Bantu.

Scanned with OKEN Scanner

În 1956, un trist eveniment cvasiexperimental, survenit în sînul unei populații din Turcia în urma ingerării de grîu care în prealabil fusese tratat cu hexaclorbenzen, a dat posibilitatea obținerii unor valoroase date clinice și biologice.

La noi în țară, contribuții valoroase au adus : G. Băltăceanu, M. Stănescu și V. Cunescu ; L. Bercu, R. Moise și Segal ; I. Goia, A. Faur și N. Dorca ; V. Voiculescu și I. Ionescu ; L. Caffé, Șt. Berceanu, E. Dinulescu și Săsărman ; I. Căpușan și V. Ilea ; Sc. Longhin și colab. ; Șt. Teodorescu, Al. Bădănoiu și Gh. Gheorghiu ; D. Duma, V. Papilian, L. Stroia și O. Vuia ; Gh. Gheorghiu, Al. Bădănoiu și Al. Colțoiu : A. Dobrescu, V. Kursky, V. Cucu și Vultur ; A. Kreindler, I. Poilici, V. Ionășescu și E. Appel ; Țârlea P. și colab. și alți autori citați în text.

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA I

Biochimia porfirinelor

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 1

Biochimia porfirinelor

Porfirinele

Sînt pigmenţi neferuginoşi din grupa cromoproteidelor, alcătuiţi dintr-un schelet tetrapirolic, adică din 4 nuclei pirolici legaţi între ei în poziţie α prin 4 grupe metenice (—CH=) (1;2).

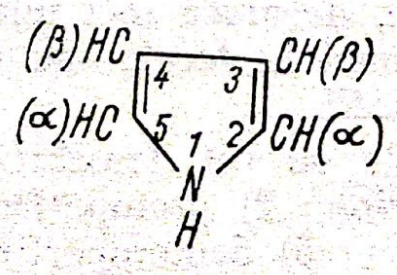


Fig. 1. — Nucleul pirolic.

Cel mai simplu compus este porfina, cu formula brută $C_{20}H_{14}N_4$ sintetizată de H. Fischer, în 1935, prin acţiunea acidului formic asupra pirol- α-aldehidei.

În această reacţie se condensează cele 4 molecule de aldehidă pirolică, cu eliminare a 4 molecule de apă şi cu captare a doi hidrogeni puşi la dispoziţie de acidul formic (334).

Scanned with OKEN Scanner

Această substanță nu există liberă în natură.

Prin substituirea cu diverse funcții chimice a unui hidrogen la atomii de carbon periferici se obțin porfirinele, substanțe cu proprietăți fizico-chimice și biologice bine definite.

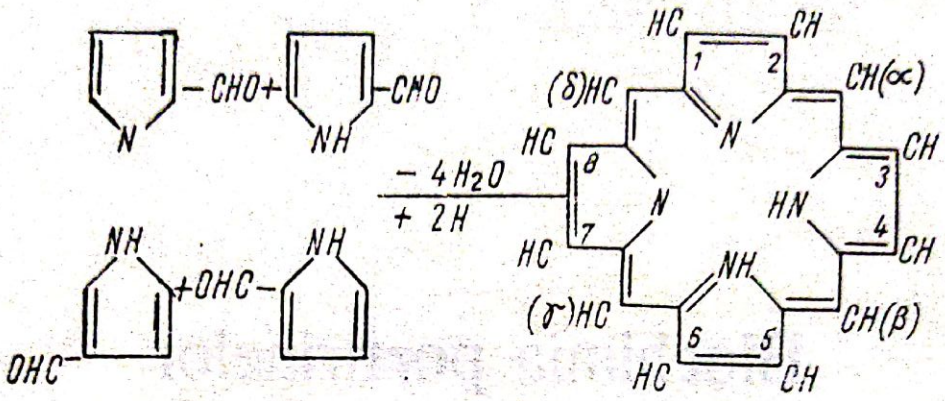


Fig. 2. — Porfina

Fischer a denumit porfirinele fie după mediul în care apar în cantitate apreciabilă, fie după mediul în care au fost izolate inițial.

Astfel, el a denumit protoporfirine pe cele cu mare răspîndire în diferite organe, iar copro- sau uroporfirine, pe cele izolate din fecale sau urină.

Ulterior s-a văzut că denumirea ultimelor două porfirine este nesatisfăcătoare, deoarece nici una din ele nu apare în mod exclusiv numai în fecale sau urină, ele putînd fi prezente și în alte medii.

Dintre porfirinele cu rol deosebit fiziopatogenic descriem : 1) etioporfirina ; 2) protoporfirina ; 3) coproporfirina ; 4) uroporfirina ; 5) deuteroporfirina ; 6) hematoporfirina ; 7) porfobilinogenul.

1. **Etioporfirina** este cea mai simplă porfirină. Ea se obține prin degradarea pigmenților naturali.

Structural, etioporfirina este o tetrametil-tetraetil porfină.

În funcție de ordinea în care sînt substituiți atomii de hidrogen prin radicalii metil (—CH_3) și etil (—C_2H_5), etioporfirina apare în 4 izomeri :

Izomer I : tetrametil 1,3,5,7 tetraetil 2,4,6,8 porfină ;

Izomer II : tetrametil 1,4,5,8 tetraetil 2,3,6,7 porfină ;

Izomer III : tetrametil 1,3,5,8 tetraetil 2,4,6,7 porfină ;
Izomer IV : tetrametil 1,4,6,7 tetraetil 2,3,5,8 porfină.
Toți acești 4 izomeri au fost sintetizați de Fischer ; dar în natură există numai doi din ei — tipul I și tipul III.

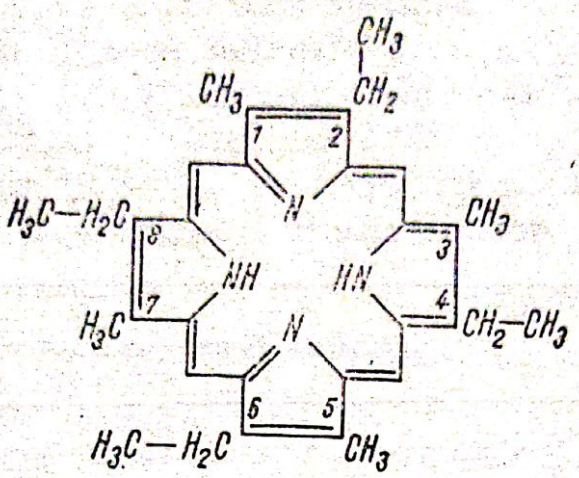


Fig. 3. — Etioporfirina-izomer I

În natură porfirinele sînt derivați ai etioporfirinelor de tipul I și în special de tipul III.

2. **Protoporfirina** este, din punct de vedere structural, un derivat al etioporfirinei, în care cele patru funcții etilice sînt înlocuite cu : 2 *radicali vinil* (—CH=CH₂) și 2 *radicali propionici* (—CH₂—CH₂ —COOH), de unde posibilitatea existenței a 16 izomeri.

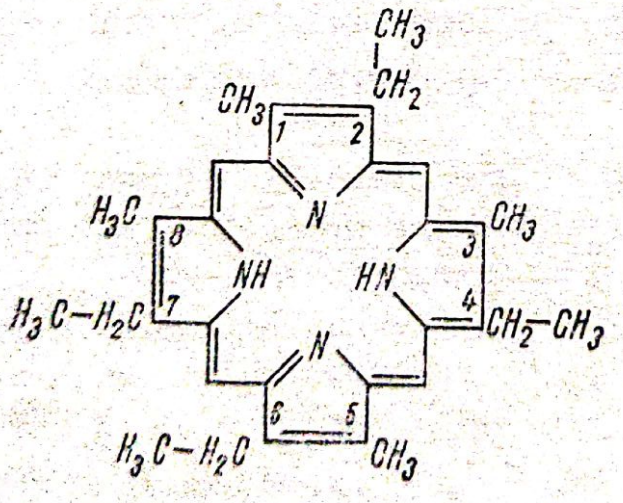


Fig. 4. — Etioporfirina-izomer III

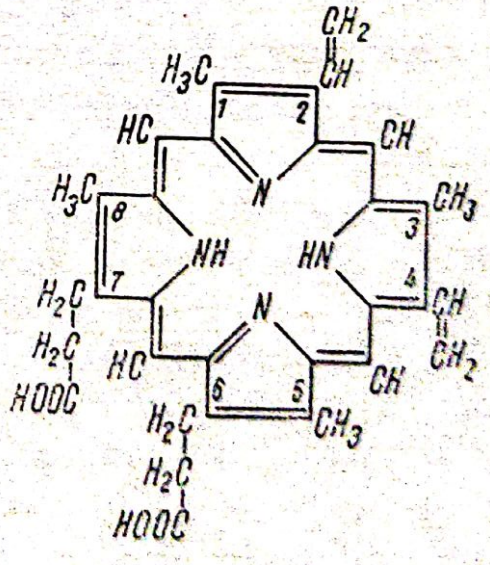


Fig. 5. — Protoporfirina-izomer 9

256.888
BIBLIOTECA MUNICIPALĂ IAȘI

Scanned with OKEN Scanner

În natură se găsește numai izomerul 9, care corespunde tipului (izomerului) III al etioporfirinei.

A fost izolată, în 1916, de Hoagland prin autoliza mioglobinei, iar Krammer, în 1924, a obținut-o din sînge.

Sinteza a fost realizată de Fischer, în 1929.

Esterul ei metilic este insolubil în apă, dar este solubil în soluție de acid clorhidric 2%, cloroform, amestec de acid acetic și eter. Are punctul de fuziune la 228°C și cristalizează sub formă de fus, ace sau lamele striate.

Spectrul de absorbție este în funcție de solvent :

	Benzi de absorbție (în Ångströmi)
Eter	6 329—6 056—5 861—5 761—5 377—5 029—4 390
Cloroform	6 312—6 031—5 751—5 412—5 073—4 400
Piridină	6 334—6 046—5 861—5 759—5 416—5 081—4 421
Acid clorhidric 25%	6 024—5 822—5 572

Spectrul de fluorescență în soluția de acid clorhidric 2 N se situează pe benzile 655 mμ și 605 mμ.

Protoporfirina se întîlnește în stare liberă și în cantități foarte mici în regnul animal la aproape toate speciile, și anume în : ficat, eritrocitele din sînge, măduva hemoformatoare, corpul galben în regresie ; de asemenea în lumea vegetală în : cartofi, porumb, mazăre, urzici etc.

Este unul dintre cei mai importanți pigmenți porfirinici.

Prin captarea unui atom de fier bivalent, ea constituie gruparea prostetică a hemoglobinei, mioglobinei, citocromilor catalazei, peroxidazei și altor enzime celulare.

3. **Coproporfirina,** este din punct de vedere chimic, un derivat al etioporfirinei, în care 4 grupări etilice sînt substituite cu 4 grupări acide propionice ($-CH_2-CH_2-COOH$).

Coproporfirina a fost izolată inițial din materiile fecale, fapt căruia îi datorează numele ; în materiile fecale se găsește sub forma amestecului de izomer I și izomer III.

a) *Coproporfirina I* are punctul de fuziune 252°C. Esterul ei metilic cristalizează, în soluție de acetopiridină, sub formă de prisme. Este insolubilă în cloroform, fiind solu-

bilă în : acid clorhidric, amestec de acid acetic și eter, acid acetic la cald, hidrat de sodiu diluat.

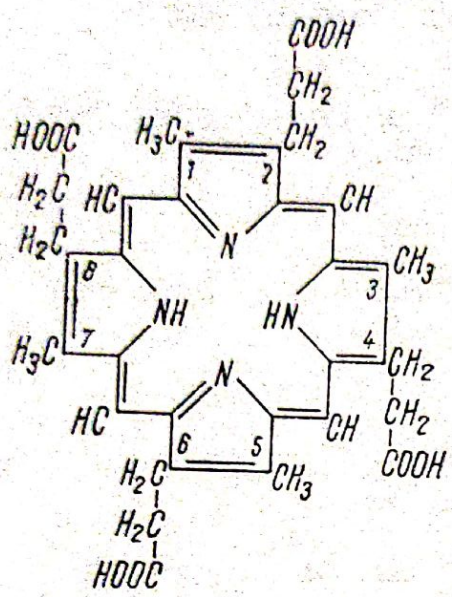


Fig. 6. — Coproporfirina I

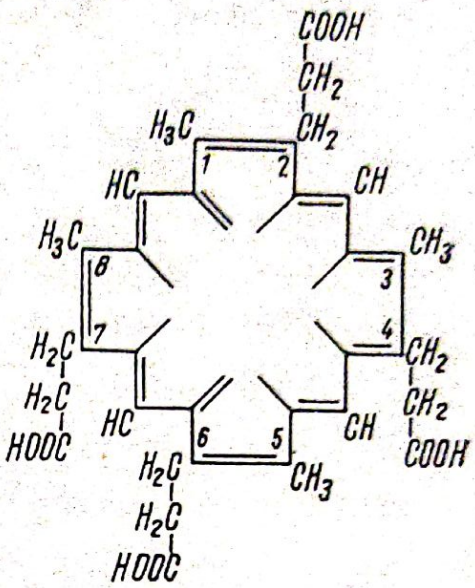


Fig. 7. — Coproporfirina III

Spectrul de absorbție diferă în funcție de solvent :

	Benzi de absorbție (în Ångströmi)
Eter	6 236—5 673—5 379—4 305
Cloroform	5 993—5 773—5 550
Acid clorhidric 25 %	5 922—5 489—4 950—4 183
Hidrat de sodiu decinormal	6 175—5 655—5 380—5 033
Piridină	6 227—5 963—5 775—5 676—5 320—4 979—4 400

Spectrul de fluorescență, în soluție dioxanică, se situează pe benzile 597 mμ, 623 mμ, 654 mμ, 671 mμ, 691 mμ.

Există, în stare normală, la om în urină, fecale, serul sanguin, eritrocite, măduva hemoformatoare, ficat, bilă, lichidul amniotic și, de asemenea, în serul de cal și de bou.

b) *Coproporfirina III* are două puncte de fuziune : 135° și 170°. Esterul ei metilic cristalizează sub formă de prisme în amestec de cloroform și alcool metilic. Are aceeași solubilitate, același spectru de absorbție și de fluorescență și aceeași răspîndire ca și izomerul I.

La om se găseşte în mod normal, dar creşte în porfirie şi în porfirinurii (porfirii secundare).

4. **Uroporfirina** derivă tot din etioporfirină, în care fiecare ciclu pirolic conţine o grupare de acid acetic şi acid propionic.

Deşi uroporfirina poate avea 4 izomeri, în natură există numai izomerul I şi izomerul III.

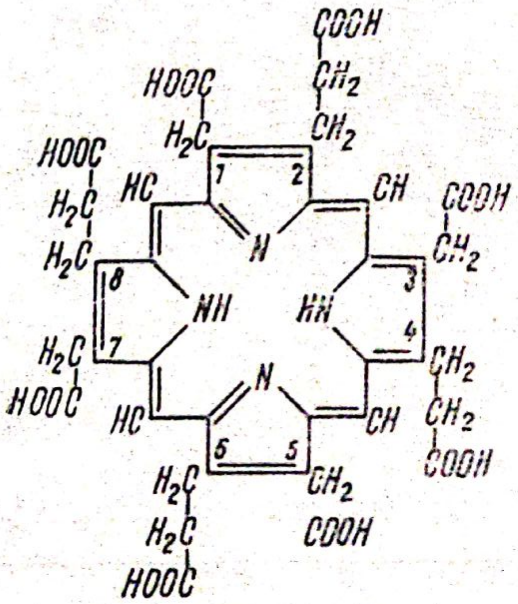


Fig. 8. — Uroporfirina I

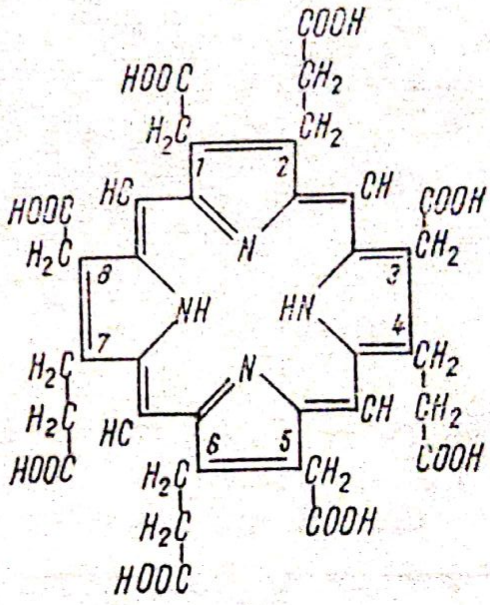


Fig. 9. — Uroporfirina III

a) *Uroporfirina I* a fost descoperită de Fischer, în 1915, în urinile unui bolnav de porfirie.

Are punctul de fuziune la 302°. Esterul ei metilic cristalizează în soluţie acetopiridinică sub formă de ace care sînt insolubile în acetonă, alcool şi cloroform (la cald) ; în schimb acestea sînt solubile în soluţie decinormală de hidrat de sodiu şi acid clorhidric.

Spectrul de absorbţie este în funcţie de solvent :

Solvent	Benzi de absorbţie (în Ångströmi)
Acid clorhidric 25 %	5 959—5 776—5 536—5 266—5 113—4 107
Hidrat de sodiu n/10	6 129—5 605—5 037—4 320

Decarboxilarea parţială a uroporfirinei duce la coproporfirina I. Aceasta are o largă răspîndire în natură fiind găsită în : cochiliile de midii, în stridiile formatoare de perle, şi în penele păsărilor Turaco, sub forma complecşilor de cupru etc.

La om, în stare normală, se găsesc urme în urină ; în schimb, în stările patologice apare o cantitate apreciabilă în aproape toate organele.

b) *Uroporfirina III* a fost descoperită de Waldenström, în 1934, în urinile bolnavilor de porfirie acută.

Are punctul de fuziune între 255° şi 261°C. Esterul ei metilic cristalizează sub formă de ace adunate în pachet, care sînt insolubile în cloroform şi eter, dar solubile în acid acetic glacial, acetat de etil şi alcool metilic.

Spectrul de absorbţie este acelaşi ca al uroporfirinei I.

Decarboxilarea uroporfirinei III duce la un amestec de circa 4 substanţe porfirice, şi nu la coproporfirina III, cum ne-am aştepta.

Acest fapt a pus în discuţie puritatea chimică a acestei porfirine, pe care unii biochimişti (3) o consideră a nu fi un izomer al uroporfirinei I, ci un amestec al acesteia cu alte porfirine, încă necunoscute.

5. **Deuteroporfirina** a fost izolată şi esterificată de Watson. Este un derivat al etioporfirinei, în care grupările etilice sînt înlocuite cu funcţii diferite (H şi $-CH_2-CH_2-COOH$).

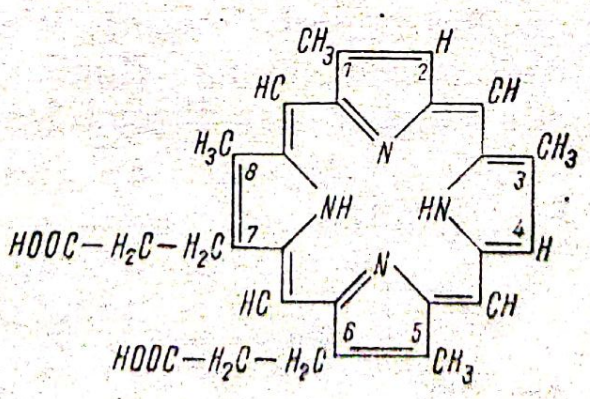


Fig. 10. — Deuteroporfirina

Din cei 16 izomeri posibili, tipul 9 aparţine izomerului III al etioporfirinei. Sub această formă se găseşte deuteroporfirina naturală.

Esterul metilic cristalizează sub formă de ace sau prisme, solubile în acid clorhidric diluat, piridină, hidrat de sodiu (soluţie decinormală), amestec de eter şi acid acetic.

Spectrul de absorbţie este în funcţie de solvent :

Solvent	Benzi de absorbţie (în Angströmi)
Eter	5 957—5 768—5 668—5 295—4 945
Hidrat de Na n/10	6 158—5 638—5 378—5 025
Acid clorhidric 5%	5 895—5 466
Acid clorhidric 25%	5 915—5 485

Se găseşte în cantităţi mici în fecale la om şi, mai ales, după hemoragii digestive sau după ingestie de sînge ; rezultă din acţiunea bacteriilor intestinale asupra hemului (4).

6. **Hematoporfirina** este o deuteroporfirină în care cei doi atomi de hidrogen sînt înlocuiţi cu două grupări hidroxi-etil ($HOCH—CH_3$).

Nu se găseşte liberă în natură, ea fiind un produs de laborator, obţinut de Hoppe-Seyler şi apoi de Nencki prin tratarea sîngelui cu un acid concentrat. Expusă la aer, fixează apa la grupările nesaturate.

7. **Porfobilinogenul** a fost descoperit de Sachs, în 1931, (5), în urina bolnavilor de porfirie acută. Westall (6) a reuşit să-l obţină sub formă cristalină ; Rimington (7) i-a determinat constituţia chimică, iar Prosad l-a sintetizat (8).

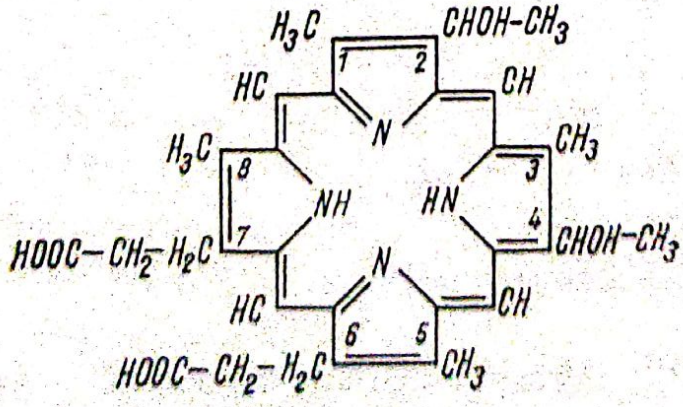


Fig. 11. — Hematoporfirina

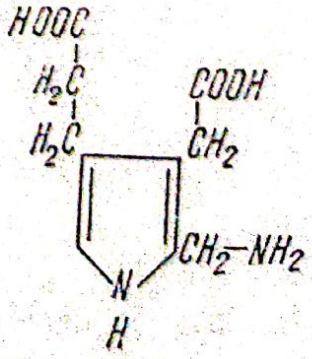


Fig. 12. — Porfobilinogenul

Este un compus monopirolic și rezultă din condensarea a două molecule de acid Δ-aminolevulinic (AAL).

Se prezintă sub forma unor cristale incolore. Este solubil în amoniac diluat, dar insolubil în apă și în numeroși solvenți organici.

Expus la lumină sau încălzit la 80° în mediu acid, timp de ½ oră, porfobilinogenul se transformă în uroporfirină și, în unele cazuri, într-un pigment brun — *porfobilina.*

Cu reactivul Ehrlich dă culoarea roșie, ca și urobilinogenul, cu deosebirea că spectrele de absorbție sînt diferite: urinile care conțin urobilinogen sau două benzi de absorbție în verde, pe cînd urinile care conțin porfobilinogen dau numai o singură bandă.

Excesul de uree, acid ascorbic sau apa oxigenată inhibează reacția cu reactivul Ehrlich.

Porfobilinogenul injectat la iepure se transformă în uroporfirină.

Proprietăți fizico-chimice. Porfirinele sînt substanțe colorate, insolubile în apă, solubile în acid clorhidric, cloroform, eter, hidrat de sodiu. Ele nu au un punct de fuziune precis și atunci se recurge la transformarea lor în ester metilic, compus cu punct de fuziune fix.

Punctul izoelectric se situează la pH-ul 3—4.

Expuse la lumina lămpii Wood, ele prezintă fenomenul de fluorescență roșie. Acest fenomen poate fi mascat în cazul uroporfirinelor, atunci cînd ele sînt legate de un atom de zinc.

Chimic, sînt amfolite datorită conținutului lor în grupări bazice (pirol-N) și grupări acide (carboxil).

Culoarea roșie se datorește prezenței dublelor legături conjugate din constituția lor și tot prezența dublelor legături este responsabilă de spectrul de absorbție caracteristic, cu benzi foarte întinse.

Metode de identificare

I. În urină

A. *Determinarea calitativă a porfirinelor*

Scanned with OKEN Scanner

a) *Acidifierea și fierberea urinilor* dau fluorescență roșie la lumina lămpii Wood. Testul este pozitiv numai cînd eliminările sînt marcate.

b) *Determinarea punctului de fuziune* a esterului metilic este un procedeu prin care se poate diferenția varietatea de porfirine, dar și tipul lor structural :

Protoporfirina III (ester dimetilic) . . . 228°
Coproporfirina I (ester tetrametilic) . . . 252°
Coproporfirina III (ester tetrametilic) . . 135° și 170°
Uroporfirina I (ester octometilic) . . . 302°
Uroporfirina III (ester octometilic . . . 261°

c) Prin *gradul de solubilitate* a diferitelor porfirine în acid clorhidric, care este în raport cu concentrația acestui solvent, ele se pot separa cînd se găsesc mai multe în același mediu biologic.

d) De asemenea, pot fi identificate prin *determinarea benzilor de absorbție,* operație dificilă, deoarece acestea sînt foarte apropiate între ele și izomerii aceleiași porfirine pot da benzi de absorbție identice.

Redăm, după Chandler și colab. (9), lungimea benzilor de absorbție a celor trei porfirine mai frecvent întîlnite la om :

1. În soluție de acid clorhidric 25% :
   Protoporfirina . . . . . 602 mμ, 557 mμ
   Coproporfirina . . . . . 594 mμ, 551 mμ
   Uroporfirina . . . . . 597 mμ, 554 mμ
2. În soluție decinormală de sodiu :
   Protoporfirina 645 mμ, 591 mμ, 540 mμ
   Coproporfirina 618 mμ, 569 mμ, 504 mμ
   Uroporfirina 612 mμ, 561 mμ, 504 mμ
3. În soluție neutră de eter :
   Protoporfirina 633 mμ, 576 mμ, 537 mμ, 502 mμ
   Coproporfirina 624 mμ, 578 mμ, 568 mμ, 529 mμ
   Uroporfirina — insolubilă în eter.

e) *Determinarea porfobilinogenului* prin metoda Watson și Schwartz. Se iau 5 ml din urina recoltată în 24 de ore și se amestecă cu cîteva picături de reactiv Ehrlich. Se adaugă 1 ml cloroform și se agită bine. În prezența porfobilinogenului și a urobilinogenului apare o colorație

Scanned with OKEN Scanner

roşie. Se tratează apoi amestecul cu 2 ml cloroform. Coloraţia roşie dată de porfobilinogen nu este solubilă în cloroform.

Prezenţa porfobilinogenului este pusă în evidenţă prin coloraţia roşie a fazei necloroformice.

f) *Metoda Watson şi Schwartz modificată.* S-a observat că, prin această metodă pot apărea reacţii dubios-pozitive sau fals-pozitive care pot merge pînă la proporţia de 5,9%, după Townsend (10), ceea ce s-a confirmat ulterior în diferite clinici (11,12,13).

Aceste false reacţii s-au dovedit că se datoresc fie complexului format de reactivul Ehrlich — urobilinogen care nu poate fi extras în totalitate prin cloroform —, fie prezenţei indolului sau compuşilor lui care, împreună cu reactivul Ehrlich, pot da de asemenea coloraţia roşcată care nu se şterge prin cloroform.

Plecînd de la constatarea că rezultanta porfobilinogen-reactiv Ehrlich nu poate fi extrasă prin butanol, spre deosebire de majoritatea celorlalţi complecşi, Schwantz cu colab. (14) şi Watson cu colab. (15) modifică tehnica în felul următor :

— Se iau 3 ml urină proaspătă adusă la temperatura camerei (sau urină totală ţinută la frigider la +4°C) şi se adaugă 3 ml reactiv Ehrlich modificat (0,7 ml p. dimetil-amino-benzaldehidă, 150 ml acid clorhidric concentrat şi 100 ml apă distilată). Amestecul se agită puternic timp de 30 de secunde, după care se adaugă 6 ml din soluţia apoasă saturată de acetat de sodiu şi se agită bine.

— Se testează, cu hîrtie de roşu de Congo, dacă toţi acizii din săruri s-au transformat în acid acetic (hîrtia indicatoare trebuie să fie roşie, la pH-ul 4—5). În caz că mai este necesar, se mai adaugă soluţie de acetat de sodiu.

— Se adaugă 5 ml cloroform şi iarăşi se agită viguros.

Dacă faza apoasă rămîne de culoare roşie-violetă, roşie sau roză, se decantează sau pipetează jumătate din ea.

— Se adaugă, n butanol, o cantitate de $^1/_2$ din volumul soluţiei decantate sau pipetate şi se agită.

În caz că materialul colorant rămîne în faza apoasă, colorantul nefiind extras prin butanol, este vorba de porfobilinogen.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul porfiriei acute intermitente se poate ca o parte din substanţele colorante să fie extrase cu butanol, dar natura acestor cromogeni solubili în butanol nu este cunoscută.

Testul este hotărîtor cînd pune în evidenţă porfobilinogenul butanol insolubil.

N. B. — Reactivul Ehrlich se păstrează în sticlă de culoare închisă, trebuie să fie incolor, cel mult galben. Nu se va întrebuinţa reactivul a cărui culoare este sub galben sau maro.

— Trebuie diferenţiate reacţiile fals-pozitive de reacţiile pozitive din porfobilinogenuriile simptomatice după fenotiazine, meprobamat, care pot provoca valori crescute de porfobilinogen la pacienţii cu afecţiuni hepatice, tumori maligne, anemii sideroacrestice, infecţii şi intoxicaţii, în special cu plumb (16, 17).

Reacţii fals-negative se pot observa cînd concentraţia indolului în urină este suficient de ridicată, situaţie în care acesta creează un triplu complex incolor (aldehida Ehrlich + porfobilinogen + indol) care maschează reacţia de culoare caracterizată prin insolubilitatea acestuia în butanol şi cloroform. (La porfirinici eliminarea de indol este crescută).

— Urinile vechi de asemenea pot da naştere unor reacţii fals-negative şi de aceea este indicat să se lucreze cu urină proaspătă, fiindcă în urina veche şi chiar în cea păstrată la frigider la 4°C se poate dezvolta un inhibitor, a cărui acţiune nu este influenţată de întuneric.

Aceste reacţii fals-negative nu pot fi explicate prin descompunerea porfobilinogenului şi nici prin trecerea lui în porfobilină sau porfirine.

g) *Identificarea porfirinelor prin electroforeză (metodă calitativă).* Porfirinele sînt concentrate prin absorbţie pe talc, iar apoi sînt puse în evidenţă prin metoda electroforezei pe hîrtie.

Tehnică. Într-un balon de 100 ml se pun 50 ml urină proaspătă din 24 de ore + acid acetic N, pînă la obţinerea pH-ului 4. Urina astfel acidifiată se fierbe 10 minute pe baie de apă pentru a transforma porfobilinogenul în uroporfirină. Se răceşte la curent de apă.

Scanned with OKEN Scanner

Se adaugă la 50 ml urină acidifiată 1 g talc. Se agită bine şi se lasă în contact o noapte. Porfirinele sînt absorbite pe talc.

Amestecul este centrifugat 15 minute la 3 000 t/min.

Lichidul supernatant clar este îndepărtat, iar precipitatul este tratat pentru eluare cu 10 ml soluţie amoniac diluat 1/20.

Se agită $^1/_2$ oră, după care eluarea este completă.

Se centrifughează eluantul 15 minute la 3 000 t/min.

Supernatantul este cercetat electroforetic ; el reprezintă cantitatea de porfirine din 50 ml urină.

Electroforeza se execută pe hîrtie Watman nr. 1 cu tampon veronal pH = 8,6 forţa ionică 0,06.

Durata de migrare este între 6 şi 8 ore cu 0,2 mA/cm bandă (respectiv 6 ore cu 4 mA).

Benzile se cercetează în lumină fluorescentă cu lampa Wood sau la bec de ultraviolete cu filtru. Petele de porfirină se colorează în roşu.

B. *Determinarea cantitativă a porfirinelor urinare*

Reactivi : 1) acid acetic glacial : 2) eter etilic ; 3) HCl 0,1 N ; 4) acetat de etil ; 5) HCl 0,5 N.

a) *Coproporfirine.* Se măsoară într-o pîlnie de separare 5 ml urină (urina din 24 de ore, recoltată pe toluen).

Se adaugă 1 ml acid acetic glacial şi se agită. Se pun 20 ml eter etilic şi se agită pîlnia 1 minut.

După separare se scurge urina în a doua pîlnie de separare. Eterul se spală de 3 ori cu cîte 2—3 ml apă distilată, care se adună tot în pîlnia a doua.

Se extrage eterul de 4 ori cu cîte 1 ml HCl 0,1 N, colectîndu-se porţiunile de HCl în eprubetă gradată.

Se aduce exact la 5 ml cu HCl 0,1 N.

Se măsoară extincţia la 380 mμ la un maxim cuprins între 390 şi 410 mμ şi la 430 mμ.

Corecţia pentru impurităţi :

E. corectată = 2 E.max. — (E^{380} + E^{430}).

Calcul :

E. corectată × 817 = μg coproporfirine/l.

b) *Uroporfirine.* Se adaugă în pîlnia cu urină şi apele de spălare, 20 ml acetat de etil şi se agită pîlnia 1 minut.

Scanned with OKEN Scanner

După separarea completă se scurge faza apoasă, care se aruncă. Se spală acetatul de etil de 3 ori cu cîte 2—3 ml apă distilată, care se aruncă. Se extrage acetatul de etil de 4 ori cu cîte 1 ml HCl 0,5 N, culegîndu-se în eprubetă gradată.

Se aduce exact la 5 ml cu HCl 0,5 N.

Se măsoară extincţiile ca şi pentru coproporfirine, cu corecţia respectivă.

Calcul :

E. corectată × 831 = gμ uroporfirine/l.

II. **Determinarea cantitativă a coproporfirinelor şi a protoporfirinelor în fecale** (metoda Rimington)

Principiu : porfirinele şi porfirinogenul (solubile în eter) sînt extrase cu eter care conţine acid acetic.

Porfirinogenul şi porfirinele sînt oxidate prin agitare cu o soluţie diluată de iod.

Coproporfirinele sînt transferate cu HCl 0,1 N şi protoporfirinele cu HCl 5%.

Pigmenţii derivaţi rămîn în faza eterică.

Reactivi : 1) acid acetic glacial ; 2) eter etilic ; 3) sodiu acetat, sol. 3% ; 4) iod sol. 0,005%. Se prepară extemporaneu folosind 1 ml soluţie Stock adusă la 200 ml cu apă distilată (sol. Stock : 1 g iod la 100 ml alcool etilic absolut) ; 5) HCl 0,1 N ; 6) HCl aproximativ 5 g/100 ml (120 ml HCl concentrat la 1 000 ml apă distilată).

Tehnică. Se tarează capsula sau fiola de cîntărire.

Fecalele din 24 de ore se amestecă bine cu o baghetă de sticlă. Se recoltează din diferite porţiuni şi se cîntăresc 0,5 g fecale în fiola tarată anterior.

Se introduce fiola la 105°C pentru evaporarea umezelii (aproximativ 4 ore).

Se scot apoi şi se cîntăresc fecalele, notînd greutatea uscată.

Se adaugă 20 ml eter şi amestecul se agită viguros 1 minut.

Se centrifughează 3 minute la 2 000 t.

Supernatantul clar este transvazat într-un vas mare de 250 cm^3.

Se repetă extracţia reziduului de fecale cu acid acetic şi eter în exact aceleaşi condiţii.

Scanned with OKEN Scanner

Ambele extracte se unesc și se notează volumul. Apoi se transferă în pîlnie de separare.

Se spală prin agitare 1 minut cu 25 ml sol. de acetat de Na.

Se spală din nou 1 minut prin agitare cu 25 ml eter proaspăt (recapturînd porfirinele).

Eterul se agită cu 1—5 ml sol. de iod 0,005% și se aduce la volumul final cu 25 ml apă distilată.

a) *Coproporfirinele.* Se extrag din nou prin agitare cu cantități mici, succesive, de HCl 0,1 N.

Extractele sînt colectate în cilindru gradat.

D.O. a acestei soluții se măsoară la 430 mμ, 380 mμ și 401 mμ și coproporfirinele obținute se calculează în felul următor:

A = greutatea fecalelor luate pentru extracție

$\mathcal{W}$ = greutatea fecalelor luate pentru determinarea umezelii (0,5 g)

w = greutatea uscată

v = vol. acid. extract

D 430 = D.O. la 430 mμ

$D\ max.$ = D.O. de vîrf

Atunci: $2\ D.\ max. - (D.\ 430 + D.\ 380) \times 0{,}730 \frac{V}{A} \frac{W}{w} = \mu g$ coproporfirine/greutate uscată

b) *Protoporfirinele* sînt extrase din soluție eterată, după izolarea coproporfirinelor.

Aceasta se realizează prin agitarea cu mici cantități de HCl 5% (1—2 ml).

Extractul obținut se colectează în cilindru gradat, realizîndu-se volumul record.

Se citește D.O. la 430 mμ, 380 mμ și 407 mμ.

Calcul:

$A = \mathcal{W},\ w,\ v,$

Atunci: $2\ D.\ max. - (D_{430} + D_{380}) \times 1{,}226 \times \frac{V}{A} \times \frac{W}{w} = \mu g$ protoporfirine/greutate uscată

III. **Determinarea protoporfirinei eritrocitare, prin cromatografie în strat subțire.**

Aceasta a fost realizată de Doss (18), care stabilește cifrele normale la 5—80 μg pentru 100 ml eritrocite.

Valori fiziologice: vezi capitolul 4 „Metabolism", p. 62

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2

Biosinteza porfirinelor

Originea porfirinelor

Organismul își poate procura porfirinele din două surse: *exogenă* și *endogenă*.

I. **Sursa exogenă** este de mică importanță din punct de vedere cantitativ. Ea este reprezentată de: a) porfirinele conținute în diferitele alimente; b) porfirinele rezultate din degradarea hemoglobinei și a mioglobinei în cursul digestiei intestinale.

Este demonstrat că degradarea hemoglobinei *in vivo* duce la formarea pigmenților biliari, dar și că, în anumite condiții, ea poate forma și porfirine libere.

În placenta șoarecilor s-au putut pune în evidență porfirine care proveneau neîndoios din degradarea hemoglobinei.

Această sursă procură organismului cantități mici de porfirine.

II. **Sursa endogenă** este de departe cea mai importantă și desigur calea prin care organismul își poate alcătui modelul biochimic potrivit nevoilor metabolice.

Începînd din anul 1945, vălul care acoperea întreg mecanismul de producere a porfirinelor a fost ridicat și, pe măsura cercetărilor și a timpului, misterul biosintezei acestora a fost aproape pe deplin clarificat.

Metodele biochimice perfecționate care au făcut posibilă dozarea unor cantități infime de porfirine *in vivo*,

Scanned with OKEN Scanner

studiile cu izotopi, incubația cu hemogenate și extracte de organe de la mamifere, incubația cu eritrocite de la păsări și studiile pe microorganisme (levuri, *Chlorella, Rhodopseudomonas spheroides, Rhodospirillum rubrum),* ca și modelele experimentale au deschis un cîmp larg cunoașterii proceselor de biosinteză a porfirinelor.

Din aceste cercetări a mai rezultat că:

a) Porfirinogeneza urmează aceleași căi, fie că se petrece în lumea macro- sau microorganismelor.

b) Reacțiile au loc endocelular: unele în mitocondrii, altele în faza lichidă a celulei.

c) Există un mecanism regulator al biosintezei porfirinelor, care menține un echilibru între cerințele organismului și producerea lor.

d) Un izomer nu se poate transforma *in vivo* în alt izomer, fenomen cunoscut sub numele de dualismul porfirinelor (Fischer).

e) Biosinteza pleacă de la aceiași precursori: glicocolul și acidul succinic.

f) Formarea porfirinelor este o verigă a metabolismului intermediar și nicidecum o secvență de reacții biochimice separate și independente.

Porfirinele sînt produși de oxidare ai cromogenilor. Ele nu iau parte la reacțiile metabolice fundamentale, cu excepția protoporfirinei III, care, încorporînd în moleculă cu atom de Fe^{++}, constituie partea prostetică a hemoglobinei și pigmenților respiratori.

Secvența reacțiilor biosintezei porfirinelor

I. Precursori

Este unanim admis că precursorii porfirinelor sînt: *acidul succinic* și *glicocolul* (glicina).

În 1945, Shemin și Rittenberg (19, 20, 21), prin autoexperiment — unul dintre ei ingerînd o cantitate apreciabilă de glicocol marcat cu N^{15} — au dovedit că izotopul a apărut în inelele pirolice ale hematiilor din sîngele experimentatorului și, tot cu ajutorul compușilor marcați, incubați cu eritrocite de pasăre la 37°, timp de 24 de ore,

Scanned with OKEN Scanner

s-a mai dovedit că cei patru atomi de azot și opt dintre atomii de carbon ai protoporfirinei provin din glicocol, iar restul de 26 de atomi de carbon provin din succinat (22, 23).

Cît privește carbonul carboxilic din molecula glicocolului, el este neutilizat în construcția moleculei de porfirină.

Incubarea de celule din măduva osoasă cu glicina marcată cu C^{14} și N^{15} și puse în condiții de sintetizare a hemoglobinei demonstrează prezența celor doi izotopi în molecula de porfirină.

Participarea glicocolului prezent în cantități apreciabile în numeroase țesuturi și în special în ficat, la sinteza porfirinelor, este o condiție *sine qua non*. El nu poate fi înlocuit prin nici un alt compus azotat, fapt care a făcut să se afirme că biosinteza porfirinelor poate fi considerată a fi mai curînd un aspect al metabolismului glicinei (24).

Componenta cu care participă glicina în biosinteza porfirinelor este carbonul α (25) și tot cu același carbon participă și la formarea purinelor (26), serinelor (27) și grupărilor metil (28), încît acești compuși, neînrudiți între ei, au un caracter comun: *participarea carbonului α al glicinei la sinteza lor*.

Al doilea precursor al biosintezei porfirinelor este acidul succinic sub forma sa activată, adică de *succinil-coenzimă A*.

Acesta provine direct, pe calea ciclului acizilor tricarboxilici Krebs, din succinatul activat de enzima *succinil-coenzima A-sintetaza*, fapt ce implică o funcționare normală a ciclului ATC, condiție esențială pentru biosinteza porfirinelor.

Pornind de la această etapă a ciclului, acidul succinic activat se unește cu glicocolul și, pe calea unui șir de reacții denumite *ciclul succinil-glicină* sau *ciclul Shemin*, își urmează drumul metabolic către biosinteza porfirinelor (28, 29, 30).

După date recente se dovedește că acidul succinic mai poate fi format și pe alte căi, în afara ciclului Krebs:

a) prin reducerea fumaratului în succinat de către enzima fumaratreductaza (31), a cărei activitate este de-

pendentă de prezența $NADH_2$ (nicotinamid-adenin-nucleotid redus), tiaminei și acidului nicotinic;

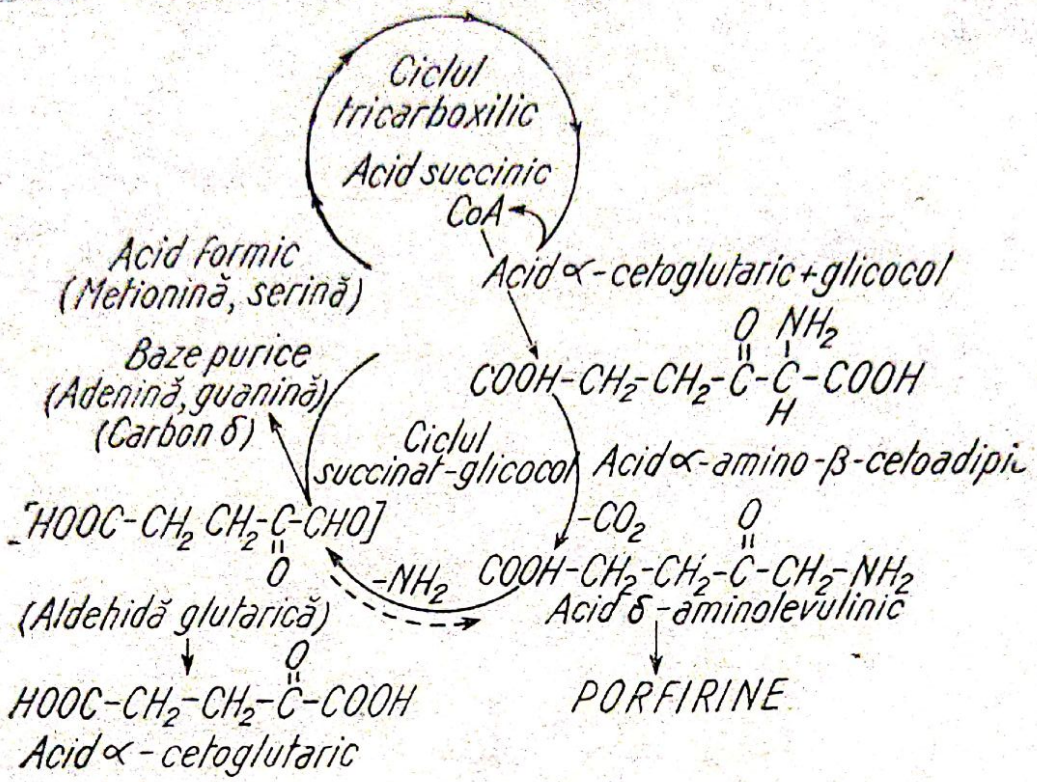


Fig. 13. — Ciclul Shemin

b) prin oxidarea acidului α-cetoglutaric sub acțiunea enzimei α-cetoglutaric-dehidrogenaza (32;33);

c) de la propionil-coenzima A, printr-un sistem enzimatic care conține biotină și vitamină B_{12}, reacție ce se observă mai ales la rumegătoare (34).

II. **Biosinteza acidului δ-aminolevulinic (AAL)**

Din combinarea celor doi precursori — succinil-CoA și glicocol — ia naștere un compus intermediar: *acidul α-amino-β-cetoadipic.*

Experiențe cu glicocol și acid succinic marcați au demonstrat că acidul succinic se condensează cu glicocolul la nivelul carbonului α al acestuia și formează acidul α-amino-β-cetoadipic, un compus intermediar, cu timpul de înjumătățire al vieții foarte scurt și care nu a putut fi izolat, deoarece se decarboxilează foarte rapid (33), transformîndu-se în acidul δ-aminolevulinic (AAL).

Impoteza că acidul α-amino-β-cetoadipic este un intermediar în drumul către sinteza de AAL a fost probată,

în mod indirect, de Weliky și colab. (35). Aceștia au injectat la șoareci esterul dietil al acidului α-amino-β-cetoadipic și au găsit în urină eliminări crescute de porfobilinogen.

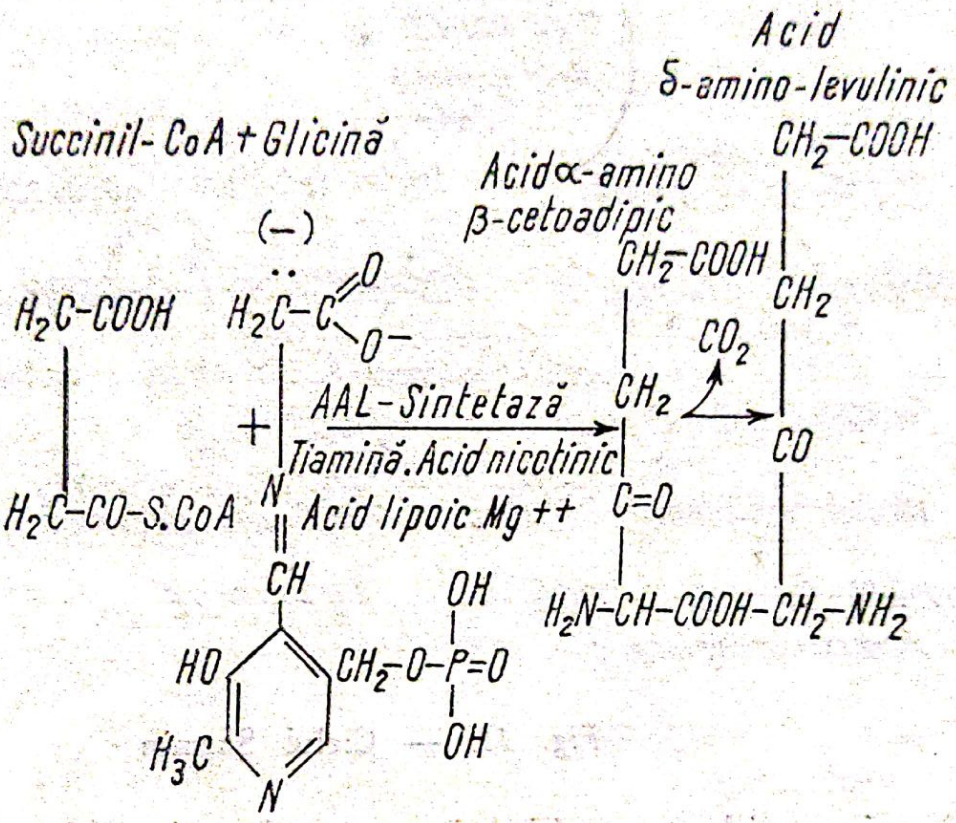


Fig. 14. — **Biosinteza acidului δ-aminolevulinic**

Reacția de sinteză care duce la formarea de AAL din cei doi precursori este catalizată de enzima *AAL-sintetaza* (sintetaza acidului δ-aminolevulinic", izolată de Kowalsky din țesuturile unor mamifere. *Reacția are loc în mitocondrii.*

Urata și Gramick (36) au arătat că AAL-sintetaza nu este o enzimă strict specifică, fiindcă ea poate cataliza și producerea de aminoacetonă de la glicocol și acetil-CoA.

AAL-sintetaza este produsă de sistemul *mitocondrial.* Ea conține în constituția ei grupări sulfhidril, fiindcă adăugarea, în sistem, de inhibitori ai grupărilor sulfhidrilice împiedică reacția, ceea ce arată că enzima posedă aceste grupări, esențiale pentru activitatea ei.

Enzima este activată de glutationul redus și de ATP și inhibată de l-penicilamină, l-cisteină, cianidă, para-

clormercur-benzoat, excesul de succinat, fosfatul anorganic, ADP, oxidul de carbon și α-cetoglutaratul în concentrație mare. Acțiunea fierului asupra activității enzimei nu este încă precizată.

Prezintă activitate la un pH optim de 6,9, variațiile pH-ului peste 8 sau sub 6 micșorînd viteza de reacție cu 50% (37).

Multiple cercetări au demonstrat că *fosfatul de piridoxal* este imperios necesar pentru desfășurarea normală a biosintezei acidului δ-aminolevulinic.

Schulman și colab. (38) au observat că în sîngele raților biosinteza hemului de la glicina C^{14} este simțitor redusă, dacă se produce un deficit în piridoxal-fosfat, și că procesul de sinteză se normalizează prin adăugarea acestuia din urmă.

De altfel, Wintrobe a semnalat, încă din 1949, că porcii cu lipsă de vitamină B_6 dau naștere unor hematii de talie mică, colorate palid, cu concentrație mică de hemoglobină eritrocitară și cu reducerea cantității de protoporfirină liberă.

Experiențe *in vitro*, făcute cu compuși cunoscuți ca inhibitori ai acțiunii enzimelor care conțin piridoxal-fosfat, au dovedit că adăugarea acestora în sistemul experimental reduce procesul de formare a AAL și porfirinelor și că adăugarea fosfatului de piridoxal redresează viteza de reacție (32, 33, 39, 40, 41).

Pe lîngă fosfatul de piridoxal, ca factor esențial pentru condensarea glicinei cu succinil-CoA, reacția mai cere prezența de tiamină, acid nicotinic și acid lipoic.

Dovada că AAL este precursorul direct al porfirinei a fost făcută de Hoffman (42).

El a incubat AAL marcat cu C^{14} cu globule roșii de rață și a observat că acesta a fost convertit la porfobilinogen, coproporfirină, protoporfirină și hemoglobină.

De asemenea, pe extracte proaspete din particule de *Rhodopseudomonas spheroides* și eritrocite de găină, tratate în prealabil cu fenilhidrazină, s-a putut urmări clar procesul de biosinteză a acidului δ-aminolevulinic de la precursori (43; 32).

În afară de calea către sinteza de porfirine, AAL poate fi metabolizat și spre formarea de purine și serine (26 ; 44).

Şirul reacţiilor biochimice şi enzimele care participă la aceste transformări nu au fost încă pe deplin precizate (44).

Mai bine dovedită este transformarea AAL în aldehidă cetoglutarică, reacţie catalizată de o transaminază pe care autorul polonez Kowalski a descoperit-o în ţesuturile mamiferelor (45) şi căreia el a căutat să-i confere un rol important în reglarea porfirinogenezei, fapt neprobat experimental pînă în prezent.

Numeroase grupe de cercetători, din centre diferite, au ajuns la concluzia, unanim admisă, că AAL-sintetaza este enzima care limitează cantitativ biosinteza porfirinelor, menţinînd în echilibru ofertele faţă de cerinţele organismului.

De asemenea, s-a mai demonstrat că ea este o *enzimă adaptativă* (46), avînd facultatea de a-şi mări activitatea şi, ca un corolar, de a determina şi creşterea cantitativă de porfirine sintetizate.

Este situaţia întîlnită în porfiria umană şi în porfiriile experimentale, în care activitatea ei poate creşte cu de peste 40 de ori valoarea activităţii iniţiale. Această creştere este variabilă şi în funcţie de formarea enzimei *de novo*, dar nicidecum de stimularea activităţii ei de către diferiţii factori porfirinogenetici.

Bine demonstrat este şi faptul că enzima are o durată de viaţă diferită în organele diverselor animale de experienţă. Măsurarea timpului de înjumătăţire a vieţii a arătat că ea este de 67—72 de minute în ficatul de şoarece (47) şi de 4—6 ore în cel de embrion de pui de găină (48).

Fiind singura enzimă din ciclul biosintezei porfirinelor cu această proprietate de adaptivitate prin neoformare, ea are o importanţă deosebită în formarea şi metabolismul tetrapirolilor.

III. Biosinteza porfobilinogenului (PBG)

Porfobilinogenul ia naştere din condensarea a două molecule de AAL, cu eliminarea unei molecule de apă, conform reacţiei din fig. 15.

Porfobilinogenul este primul compus cu structură pirolică, pe care sînt grupate o funcţie amină ($-NH_2$) şi două funcţii acide: acidul acetic şi propanoic.

Scanned with OKEN Scanner

De la această etapă biosinteza porfirinelor devine ireversibilă, iar cantitatea de porfirine care se formează este în funcție de cantitatea de AAL care se condensează pentru a trece în PBG (49).

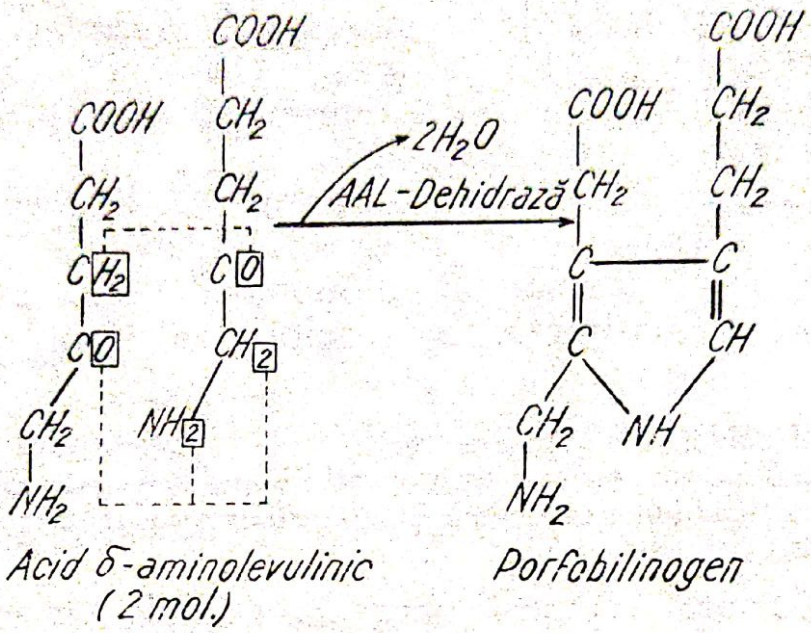


Fig. 15. — Biosinteza porfobilinogenului

Reacția este catalizată de enzima *dehidraza acidului δ-aminolevulinic* (dehidraza AAL). Ea a fost descoperită de Dresel și colab. (50) în globulele roșii de pasăre, fiind confirmată și purificată ulterior de numeroși cercetători (51, 52, 53, 54, 55, 56).

A putut fi izolată și în stare pură, prin electroforeză pe amidon, dintr-un hidrolizat de eritroblaști umani.

Enzima este larg răspîndită: în globulele roșii, în țesuturile mamiferelor (ficatul fiind cel mai bogat), în unele bacterii, în plante — în special în spanac (55) —, singurele organisme din care lipsește fiind mucegaiurile, în care biosinteza porfirinelor se produce printr-un proces diferit de cel întîlnit la mamifere (57).

Este solubilă în mediile apoase. Activitatea ei se desfășoară în afara mitocondriilor, *în faza lichidă* a celulei.

Conține în structură grupări funcționale sulfhidrilice, ioni de cupru și magneziu (58). Este activată de glutationul redus și cisteină (54;37) și este inhibată de acidul etilen-diamin-tetraacetic (EDTA) prin chelarea cuprului.

Jodice și colab. (59) și Anderson și colab. (60) au demonstrat, pe pui de rață și de găină, că scăderea cuprului este urmată de reducerea manifestă a activității enzimei atît în eritrocite, cît și în ficat.

IV. Biosinteza uroporfirinogenului (urogen)

Condensarea a patru molecule de PBG cu eliminarea a patru molecule de amoniac duce la formarea *uroporfirinogenului* de tip I sau de tip III. Ambii izomeri se găsesc laolaltă în organism. Izomerul de tip III este cantitativ superior izomerului de tip I.

Cercetări cu AAL marcat, întreprinse de grupuri diferite de cercetători, au putut dovedi că PBG este precursorul specific și că numai prin intermediul lui se produce, în continuare, biosinteza porfirinelor și a hemului (61, 62, 54, 24).

Neve și colab. (63), incubînd un sistem de globule roșii hemolizate cu Fe^{59}, au găsit că încorporarea metalului în hem este mult accelerată dacă sistemului i se adaugă uroporfirinogen și este fără efect prin adăugarea uroporfirinei.

Transformarea unui izomer în celălalt nu este posibilă în organism, deoarece ar implica degradarea completă a moleculei și resintetizarea moleculei celuilalt izomer, fapt foarte greu de acceptat.

Nu se cunosc factorii care determină mersul reacțiilor spre formarea izomerului I sau spre formarea izomerului III, dar se pare că acești factori acționează înaintea sintezei complete a uroporfirinogenului și, cu multă probabilitate, în cursul acțiunii de condensare a PBG.

Se cunosc însă factorii care realizează condesarea celor patru molecule de PBG în uroporfirinogen și care sînt reprezentați de două enzime:

a) *porfobilinogen-dezaminaza,* enzimă rezistentă la încălzire peste 55°, timp de 30—50 de minute. Ea a putut fi izolată din frunze de spanac (64) și din particule de *Rhodopseudomonas spheroides* (65);

b) *porfoblinogen-izomeraza* — enzimă termolabilă-izolată în formă pură din bobul de grîu încolțit (64).

În afara drumului principal care duce în final la formarea de protoporfirinogen (calea principală I), organismul poate sintetiza uroporfirinogenul I și mai departe coproporfirinogenul I și pe o altă cale, un drum minor care nu duce la protoporfirine, șirul reacțiilor oprindu-se

Scanned with OKEN Scanner

la coproporfirinogen I (calea minoră II). Se crede că acest drum este abordat atunci cînd asupra PBG acționează numai enzima porfobilinogen-dezaminaza, fără concursul enzimei izomeraza.

Experimental s-a demonstrat că enzima izolată din spanac (PBG-dezaminaza) îndreaptă reacțiile către formarea de urogen I (calea II minoră). Fracțiunea izolată din germenul de grîu (izomerza) nu are acțiune asupra PBG decît în amestec cu prima fracțiune și, numai cuplate, cele două enzime conduc reacțiile către formarea de urogen III (calea I majoră) în proporție de ordinul 99,9%.

Observații și experimente au arătat că cele două enzime sînt distribuite diferit în celule (66), iar un grup de autori japonezi le-au putut separa (67).

Ambele enzime acționează *în faza apoasă a celulei*, iar pe preparate obținute prin electroforeza pe amidon din eritroblaști de om s-a putut trage concluzia că ele nu au în structură funcții sulfhidrilice și nu conțin ioni metalici.

Procesul intim al condensării PBG nu este încă lămurit. Condensarea celor patru molecule de PBG s-ar face progresiv fie prin formarea unui dipiril-meten, apoi a unui tripiril-meten și, în final, fixarea celei de-a patra molecule de PBG, cu ciclizarea moleculei, fie prin condensarea de grupe de două molecule de dipiril-meten (68, 69, 64).

V. **Biosinteza coproporfirinogenului (coprogenului)**

Procesul biochimic prin care se ajunge în mediul biologic de la urogen la coprogen este un proces de decarboxilare treptată a celor patru funcții acetice ale urogenului la patru funcții metilice ($CH_2 + COOH \rightarrow CH_3 + CO_2$).

Proba că urogenul este precursorul coprogenului a fost făcută cu preparate enzimatice obținute din reticulocitele iepurelui de casă (68) sau pe *Chlorella* (70), care, incubate în mediu anaerob cu urogen, au dus la formarea de coprogen.

Reacția este catalizată de enzima denumită *decarboxilaza specifică* sau *uroporfirinogen-decarboxilaza*. Această enzimă decarboxilează ambii izomeri, dar de două ori mai intens izomerul III față de izomerul I. De asemenea, are acțiune și asupra izomerilor II și IV, izomeri care nu se

Scanned with OKEN Scanner

găsesc în natură. Nu are nici o acțiune asupra AAL, PBG sau uroporfirinei (68;70). Activitatea uroporfirinogen-decarboxilazei a fost studiată și confirmată de numeroși cercetători în eritrocitele de om (71, 72), de rață (61), de pui de găină (73), în *Chlorella* (55), în *Rhodopseudomonas spheroides* (69).

Enzima a fost purificată de asemenea din reticulocite de iepure prin electroforeză pe amidon (68). Are în structură grupări sulfhidrilice; este activată de glutation și cisteină și inhibată de substanțele blocante ale funcției sulfhidrilice. Ea acționează în *faza apoasă* a celulei și cere prezența unui cofactor termostabil, care, de altfel, a putut fi izolat din *Rhodopseudomonas spheroides.*

Se consideră că există și o a treia cale care ar duce de la PBG la coprogen III: PBG, prin decarboxilare, duce la formarea unui compus (compusul B) care, printr-o serie de reacții, ajunge în final la coprogen III. Nu se cunosc pînă în prezent nici intermediarii și nici biocatalizatorii acestui proces.

Calea pe care o urmează secvența reacțiilor de biosinteză a porfirinelor pentru a ajunge la hem este calea urogenului și a coprogenului III și nicidecum cea a urogenului și a corpogenului I.

Această particularitate metabolică în sinteza hemului nu a fost încă lămurită, necunoscîndu-se motivele pentru care la formarea acestuia nu iau parte și compușii izomerici de tipul I.

Incubarea de uroporfirină III cu un hemolizat de eritrocite de găină, la care se adaugă și Fe^{59}, este urmată de apariția hemului, în timp ce incubarea de urogen I nu are nici un efect (61).

Toate reacțiile de sinteză petrecute pînă în această etapă au loc în mediu anaerob.

VI. Biosinteza protoporfirinogenului

Începînd din acest stadiu al porfirinogenezei, toate reacțiile de sinteză se petrec în prezența oxigenului (mediu aerob).

Ele se succedă în doi timpi: în primul rînd, sînt decarboxilate cele două grupări propionice (de la C_2 și C_4) pînă la funcția etil ($-CH_2 - CH_3$) și, în al doilea rînd, survine oxidarea acestora pînă la radicalul vinil ($-CH = CH_2$), rezultînd în final protoporfirinogenul.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile sînt catalizate de *coproporfirinogenoxidază* — enzimă localizată în *sistemul mitocondrial* al celulei.

Pe preparate din celule de *Euglena* s-a stabilit că enzima nu conţine grupări sulfhidrilice şi nici ioni metalici. Ea a fost izolată în stare pură din ficatul de bou.

Prezintă o mare specificitate, fiindcă nu acţionează decît pe izomerul III al coprogenului şi este fără acţiune pe coprogenul I, fapt care explică de ce acesta din urmă nu se găseşte ca grup prostetic în hem (74).

Enzima este foarte activă în ficat, măduva osoasă şi în ţesuturile cu intensă viteză de formare a pigmenţilor respiratori (hemoglobina şi citocromul C) şi mai puţin activă în muşchi şi în rinichi, unde mioglobina şi citocromul C sînt sintetizate cu viteză mai redusă. Participarea fierului la reacţiile de transformare a coprogenului în protogen este semnalată de unii cercetători.

Protoporfirinogenul III, sub acţiunea unei a doua enzime — *protoporfirinogen-oxidaza* — este oxidat la *protoporfirina III.9,* singura porfirină care poate încorpora fierul ca să formeze hemul (75).

VII. **Transformarea protoporfirinei în hem**

Transformarea protoporfirinei III.9 în *hem* constă în încorporarea în molecula ei a unui atom de Fe bivalent.

Adăugarea de protoporfirină şi Fe^{59} unui sistem format din eritrocite de găină face să apară ca produs final hemul (76).

Enzima care catalizează această reacţie este specifică. *Ea lucrează numai pe protoporfirină, protoporfirinogenul neputînd fi utilizat ca substrat.*

Reacţia este catalizată de enzima denumită *hemsintetaza* sau *ferochelataza,* produsă de sistemul *mitocondrial,* care de altfel este şi sediul activităţii ei biologice.

A fost pusă în evidenţă în globulele roşii ale puilor de găină, ficatul de şoarece, măduva osoasă, ganglionii mezenterici de iepure.

Ea conţine în structură grupări sulfhidrilice strict necesare acţiunii ei catalitice. Este activată de glutation şi cisteină prin aportul de grupări sulfhidrilice; de asemenea, de inozină şi adenină. Reacţia este activată de globină, poate prin fixarea hemului, făcînd astfel ca echilibrul să fie mereu deplasat în favoarea încorporării fierului în protoporifirină.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea enzimei este inhibată de plumb, fapt care explică în bună măsură acumularea de porfirine în cursul intoxicației saturnine și de asemenea de cianuri, fluoruri și de oxidul de carbon.

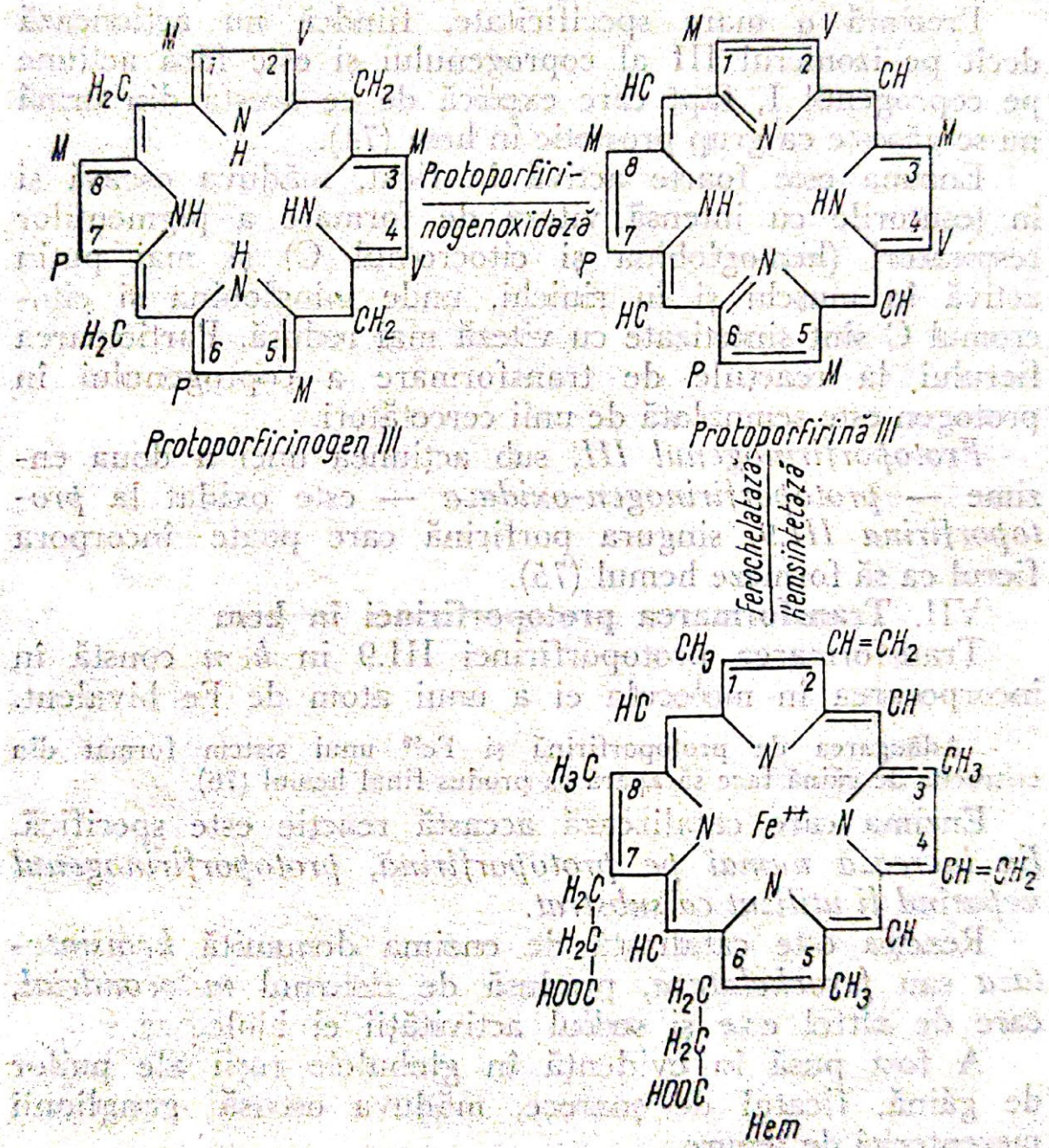


Fig. 16. — **Biosinteza hemului**

Protoporfirina se găsește numai în măduva osoasă și în enitrocite. Este un compus de origine endogenă, care nu se metabolizează în organism și nici nu este întrebuințat din nou în sintetizarea hemoglobinei. Se excretă pe cale intestinală.

Scanned with OKEN Scanner

Substratul	Enzima	Activatorii enzimei	Inhibitorii enzimei	Sediul reacției în celulă	Produsul final
Succinil-CoA + Glicocol	AAL-sintetaza + fosfat piridoxal, tiamină, acid nicotinic, acid lipoic, Mg^{++}	Glutation redus, ATP	L. penicilamina, L. cisteina, Cianida, Para-clorbenzoat, ADP, CO	Mitocondrii	Acid δ-aminolevulinic (AAL)
AAL (2 mol.)	AAL-dehidraza	Glutation redus Cisteina	EDTA	Faza lichidă	Porfobilinogen (PBG)
Porfobilinogen (4 mol.)	Porfobilinogen- dezaminaza Porfobilinogen-izomeraza			Faza lichidă	Uroporfirinogen I și III
Uroporfirinogen III	Uroporfirinogen-decar-boxilaza	Glutation redus Cisteina	Blocanți ai funcției SH	Faza lichidă	Coproporfirino-gen I și III
Coproporfirino-gen III	Coproporfirinogen-oxidaza			Mitocondrii	Protoporfirino-gen III
Protoporfirino-gen III	Protoporfirinogen-oxidaza			Mitocondrii	Protoporfirină III.9
Protoporfirină III + Fe^{++}	Hemisintetaza (Ferochelataza)	Glutation-redus Cisteina Inozina Adenina	Plumb, Cianuri, Fluoruri, CO	Mitocondrii	HEM

Fig. 17. — Biosinteza porfirinelor

Scanned with OKEN Scanner

În mod normal, biosinteza porfirinelor se produce într-o cantitate necesară acoperirii nevoilor organismului în hemoglobină. Sinteza acestora creşte cantitativ în funcţie de creşterea nevoilor de protoporfirină, care nu există în rezervă apreciabilă în organism, dar care, în anumite condiţii, îşi poate mări capacitatea de a sintetiza protoporfirina de cinca 8 ori.

Şirul reacţiilor de la precursori şi pînă la protoporfirină, deşi extrem de complex, se produce cu foarte mare rapiditate (77).

Gajdos şi Gajdos-Török, incubînd 150 mg glicocol marcat cu C^{14} cu 25 ml sînge de iepure de casă, bogat în eritrocite, la 37° şi la pH-ul 7,4, au obţinut cantităţi apreciabile de hem în cîteva minute.

Aceste reacţii au loc aproape în toate ţesuturile şi în special în măduva osoasă şi ficat, care reprezintă sediul predominant al sintezei hemoglobinei şi citocromilor.

Reglarea cantitativă a biosintezei porfirinelor

Studii de dată recentă au pus în evidenţă multipli factori şi mecanisme cu implicaţii în mersul normal şi în reglarea cantitativă a biosintezei pirolilor.

Modul în care aceşti factori şi aceste variate mecanisme de control sînt coordonate nu este încă pe deplin lămurit.

1. **Rolul membranei mitocondriale.** Reacţiile de sinteză a porfirinelor se petrec intracelular — unele în mitocondrii, altele în faza lichidă a celulei —, fapt care face ca, în cursul biosintezei, produşii intermediari să traverseze cînd într-un sens, cînd în altul membrana mitocondrială.

Nu se cunosc pînă în prezent factorii care determină aceste traversări, după cum nu se cunosc nici condiţiile fizico-chimice ale membranei mitocondriale care permit aceste treceri.

Se presupune că unul dintre factorii principali ai acestui proces de traversare a membranei mitocondriale ar fi legarea produşilor de sinteză cu o proteină (78).

Scanned with OKEN Scanner

Aceste condiţii fizico-chimice, prezente în membrana mitocondriilor, au făcut pe unii cercetători să-i atribuie un rol de prim ordin în reglarea sintezei porfirinelor.

2. **Tensiunea de oxigen.** Un alt factor care se pare că este implicat în mersul normal al biosintezei pirolilor este *tensiunea de oxigen* sub care se produc reacţiile. Astfel, dacă formarea maximă a coproporfirinogenului se face la o tensiune de oxigen de 1%, sinteza maximă a protoporfirinei are loc la o tensiune de oxigen de 7%. Reacţiile de biosinteză ale acestora scad apreciabil (79) în cazul cînd presiunea de oxigen este superioară sau inferioară nivelului menţionat.

3. **Rolul enzimei AAL-sintetaza.** Este unanim admis cu singurul factor care reglează cantitativ porfirinogeneza normală este *AAL-sintetaza,* enzimă care catalizează combinarea succinil-CoA cu glicina în calea lor către formarea de AAL.

Cantitatea de enzimă produsă *prin neoformare* determină cantitatea de AAL, care, prin condensare, duce la formarea porfirinelor necesare nevoilor metabolice ale organismului.

Aceste cantităţi trebuie menţinute în anumite limite fiziologice. AAL-sintetaza este astfel o *enzimă limitativă.* Se presupune că reglarea se petrece în etapa combinării glicocolului cu succinil-coenzima A sau în reacţiile anterioare acestei etape.

Menţinerea în organism a echilibrului dintre cerinţe şi oferte se face printr-o serie de mecanisme incomplet elucidate. Pînă în prezent sînt descrise patru mecanisme de reglare:

a) *Inhibarea activităţii AAL-sintetazei prin exces de produs terminal, adică de AAL (negative feed-back inhibition).*

Acest mecanism de reglare cantitativă a biosintezei este de mare importanţă pentru metabolism. El constă în influenţarea primei etape a unui şir de reacţii de către produsul terminal prin inhibarea activităţii enzimelor-cheie şi nicidecum a sintezei lor. Prin acest proces de retroinhibare celula se apără de acumularea excesivă de metaboliţi.

Acest mod de inhibare a AAL-sintetazei prin exces de produs terminal a fost descris de Shemin şi colab. (80).

Scanned with OKEN Scanner

Aceştia au incubat glicocol-2-C^{14} cu succinat-1-C^{14}, la care au adăugat un prepanat de AAL-sintetază. Din reacţie a rezultat AAL radioactiv.

Dacă sistemului i se adaugă înainte de incubare AAL ca atare, nu mai rezultă produsul radioactiv.

Numeroşi cercetători (81, 82, 83) au demonstrat că şi *hemina* are proprietatea de a limita activitatea AAL-sintetazei prin retroinhibare şi deci de a regla cantitativ porfirinogeneza. Ei au adăugat hemină unui sistem de incubare format din *Rhodopseudomonas spheroides* cu α-cetoglutarat şi glicocol ca substrate şi au observat că producerea de porfirine este puternic micşorată. De la această constatare s-a dedus că inhibarea se exercită pe neoformarea AAL-sintetazei.

Tot din cercetări experimentale a reieşit că, pentru producerea inhibiţiei AAL-sintetazei prin exces de produs terminal, este necesară o cantitate apreciabilă de produs, ceea ce face să se postuleze că acest mecanism pare a fi puţin probabil *in vivo*, mai ales că o asemenea concentraţie nu s-a întîlnit în porfiria umană.

b) *Inhibarea prin represiune*. Precizarea rolului pe care îl au acizii nucleici în mecanismul biosintezei enzimelor şi proteinelor în general a dus la ideea că şi reglarea cantitativă a porfirinogenezei este determinată genetic prin intermediul genei de structură.

Granick şi colab. (84; 85), la capătul unor serii de cercetări, au reuşit să demonstreze că biosinteza porfirinelor este reglată genetic de un *represor cromozomic specific*, care are capacitatea să acţioneze pe gena operatorie, controlînd astfel sinteza AAL-sintetazei.

Represorul sau frenatorul este format de gena de reglare şi este compus dintr-un aporepresor (o proteină) şi un corepresor sau efector (un compus cu greutate moleculară mică).

Pe baza unor deducţii experimentale, în care s-a văzut că hemina în cantităţi foarte mici este un puternic inhibitor al porfirinogenezei, Granick trage concluzia că corepresorul este chiar hemul.

În această formulă hemul, corepresor, controlează, prin intermediul genei operatorii, neoformarea AAL-sintetazei, enzima limitativă a porfirinogenezei, astfel încît cantitatea

de porfirine sintetizate să nu depăşească nevoile organismului în hemoproteine.

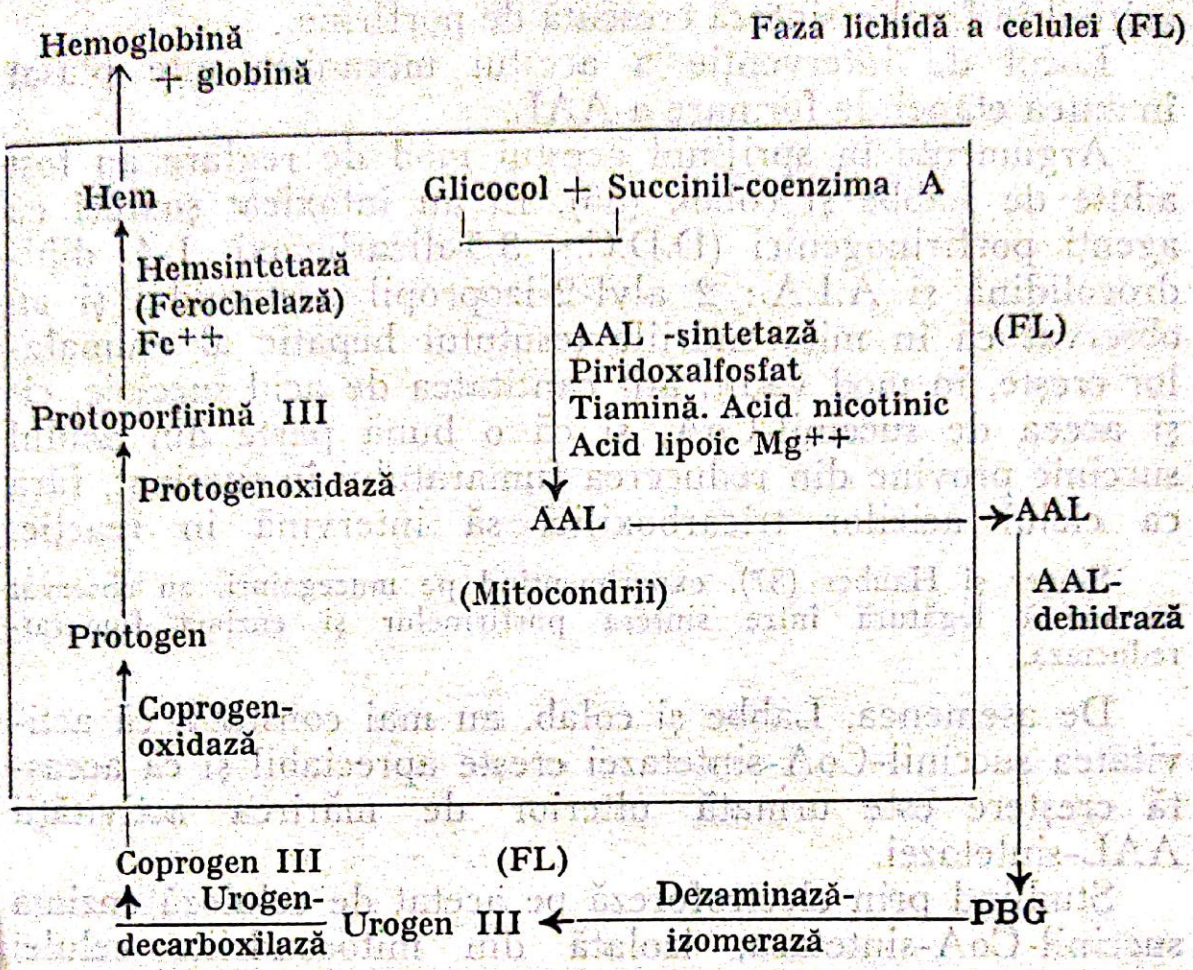


Fig. 18. — Biosinteza porfirinelor. Schema lui Granick

Sinteza exagerată de porfirine, sub acţiunea diverşilor toxici, dovedită că este sub direcţia creştere cantitativă a AAL-sintetazei, este explicată prin aceea că toxicul porfirinogenetic ocupă, prin competiţie, locul hemului pe aporepresor.

În această situaţie nou-creată, represorul îşi pierde facultatea de a bloca acţiunea genei operatorii (declanşatorie), care, eliberată astfel de frîna fiziologică, îşi va spori activitatea în neoformarea AAL-sintetazei şi ca un corolar al porfirinogenezei (vezi şi capitolul „Porfiria experimentală").

c) *Inhibarea succinil-CoA-sintetazei.* Acest mecanism de reglare a porfirinogenezei ar consta într-o mărire a cantităţii de succinil-coenzimă A, care, împreună cu glicocolul, reprezintă materialul asupra căruia acţionează AAL-sintetaza ca să formeze AAL.

Scanned with OKEN Scanner

Ca o consecință a creșterii cantității de substrat, se mărește prin neoformare și activitatea AAL-sintetazei, rezultînd în final o sinteză crescută de porfirine.

Locul de intervenție a acestui mecanism este plasat înaintea etapei de formare a AAL.

Argumente în sprijinul acestui mod de reglare au fost aduse de Labbe și colab. (86). Ei au intoxicat șoareci cu agenți porfirinogenici (D.D.C.: 3,5-dicarbetoxi 1-4 dihidrocolidină și A.I.A.: 2 alyl-2-izopropil acetamidă) și au observat că în mitocondriile țesutului hepatic al animalelor crește, în mod vădit, atît cantitatea de acid succinic, cît și aceea de succinil-CoA, și că o bună parte din acidul succinic provine din reducerea fumaratului în succinat, fără ca ciclul acizilor tricarboxilici să intervină în reacție.

Singer și Hauber (87), experimentînd pe mucegaiuri, au observat că există legătură între sinteza porfirinelor și enzima fumarat-reductaza.

De asemenea, Labbe și colab. au mai constatat că activitatea succinil-CoA-sintetazei crește apreciabil și că această creștere este urmată ulterior de mărirea activității AAL-sintetazei.

Studiind prin electroforeză pe acetat de celuloză enzima succinil-CoA-sintetaza, izolată din mitocondriile celulei hepatice a șoarecilor intoxicați, Labbe și colab. (86) au putut obține două enzime (izoenzime), care se deosebesc între ele prin pH-ul și temperatura la care își manifestă activitatea optimă. Acești autori consideră pe una dintre aceste enzime ca fiind forma normală și o numesc *izoenzima constitutivă*, iar pe cealaltă, ca fiind indusă de acțiunea toxicului administrat, denumid-o *izoenzima indusă*. Activitatea ultimei este viu stimulată de prezența ionilor de magneziu (88).

d) *Rolul unui inhibitor fiziologic al porfirinogenezei activat prin intermediul ATP.* Gajdos și colab. (89, 90, 91), prin studii făcute pe *Rhodopseudomonas spheroides* asupra sintezei porfirinelor, au observat că adăugarea la o suspensie de microorganisme cultivate în mediul Lascelles I[1] de adenină, adenozină, inozină, AMP, ADP sau ATP scade sinteza porfirinelor.

[1] Mediul Lascelles I conține, ca substrat pentru porfirinogeneză, glicocol și acid succinic.

Scăderea este manifestă, mergînd pînă la 50%, atunci cînd în sistemul experimental este adăugat ATP.

De asemenea, autorii menţionaţi au mai observat că AMP şi ADP sînt mai slabi inhibitori decît ATP şi că între cantitatea ATP adăugat mediului şi gradul de inhibiţie a sintezei porfirinelor există o relaţie liniară.

Experimentînd pe şoareci, cărora li s-a indus porfiria experimentală (cu sedormid, AIA, hexaclorbenzen, griseofulvină, malonat de sodiu, acid orotic sau etanol), ei au observat o scădere marcată a cantităţii de ATP hepatic, iar eliminările crescute — urinare şi fecale — de porfirine apărute în cursul intoxicării animalului au fost aduse la valori normale dacă le administra ATP, AMP sau inozină (92).

Prin experienţele citate, Gajdos şi colab. ajung la concluzia că:

ATP în concentraţie ridicată inhibează porfirinogeneza, iar scăderea concentraţiei acestuia duce la o sinteză accelerată de porfirine.

Bazaţi pe faptul că în *Rhodopseudomonas spheroides* Kikuchi şi colab. (40) au pus în evidenţă existenţa unui inhibitor fiziologic al porfirinogenezei şi pe experienţe personale cu extracte de microorganisme incubate în mediul Lascelles I, în prezenţa sau absenţa de ATP, ei ajung la concluzia că ATP acţionează prin stimularea sintezei unui inhibitor fiziologic al sintezei AAL.

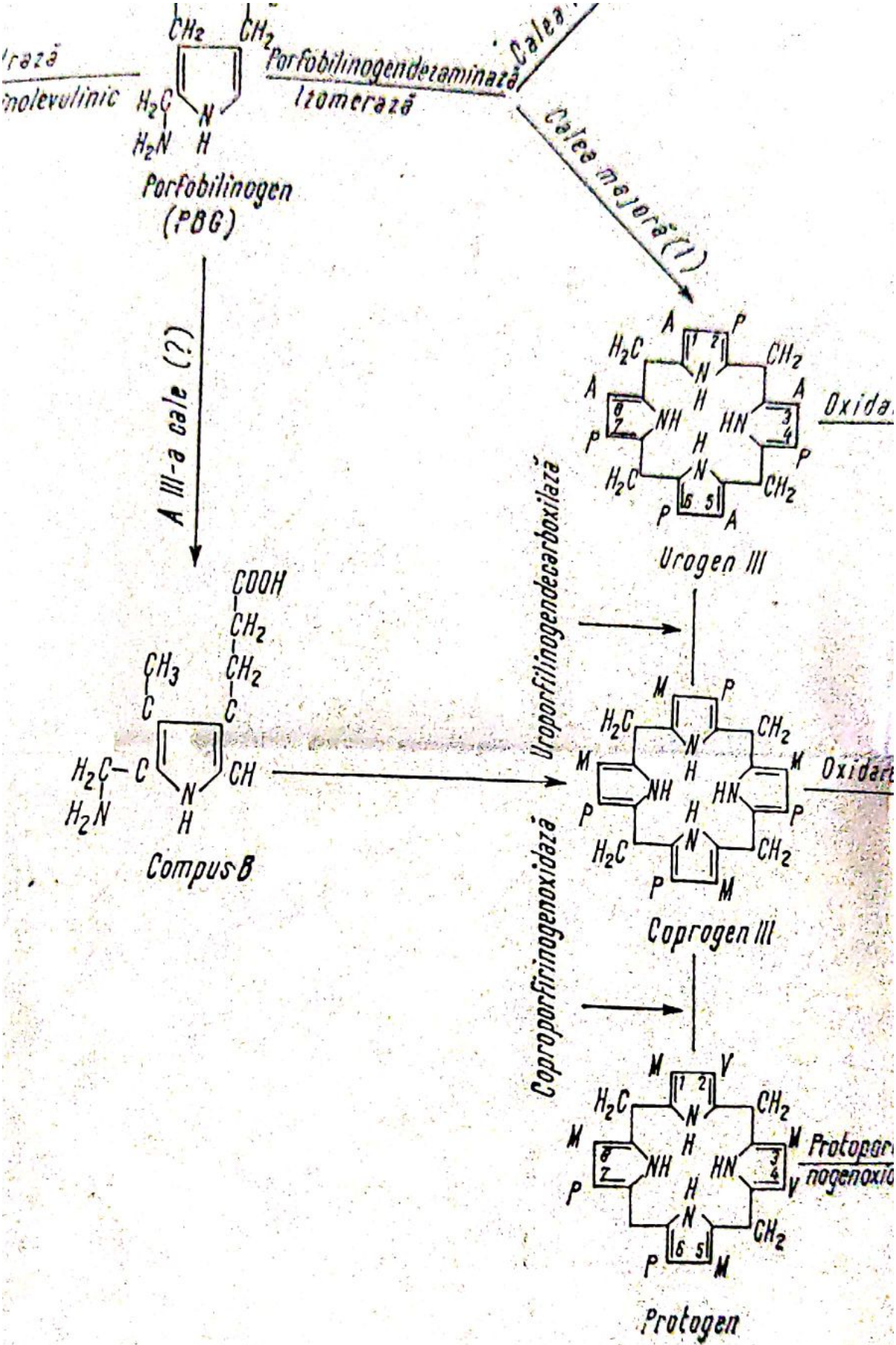
Acest inhibitor, termolabil şi foarte probabil de natură enzimatică, intervine în etapa premergătoare a sintezei acidul δ-aminolevulinic, prin devierea acidului succinic către alte căi metabolice decît aceea de AAL formator.

Cu toate că, pînă în prezent, nu se cunoaşte dacă aceste mecanisme de reglare a porfirinogenezei deduse experimental se suprapun întocmai sau numai în parte fiziologiei şi fiziopatologiei umane şi cu toate că nu este încă precizat dacă ele lucrează separat sau cuplat, totuşi aceste cercetări experimentale aduc un mare aport în clarificarea viitoare a mecanismelor intime ale acestor perturbări metabolice.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner



Lanţul reacţiilor biosintezei porfirinelor

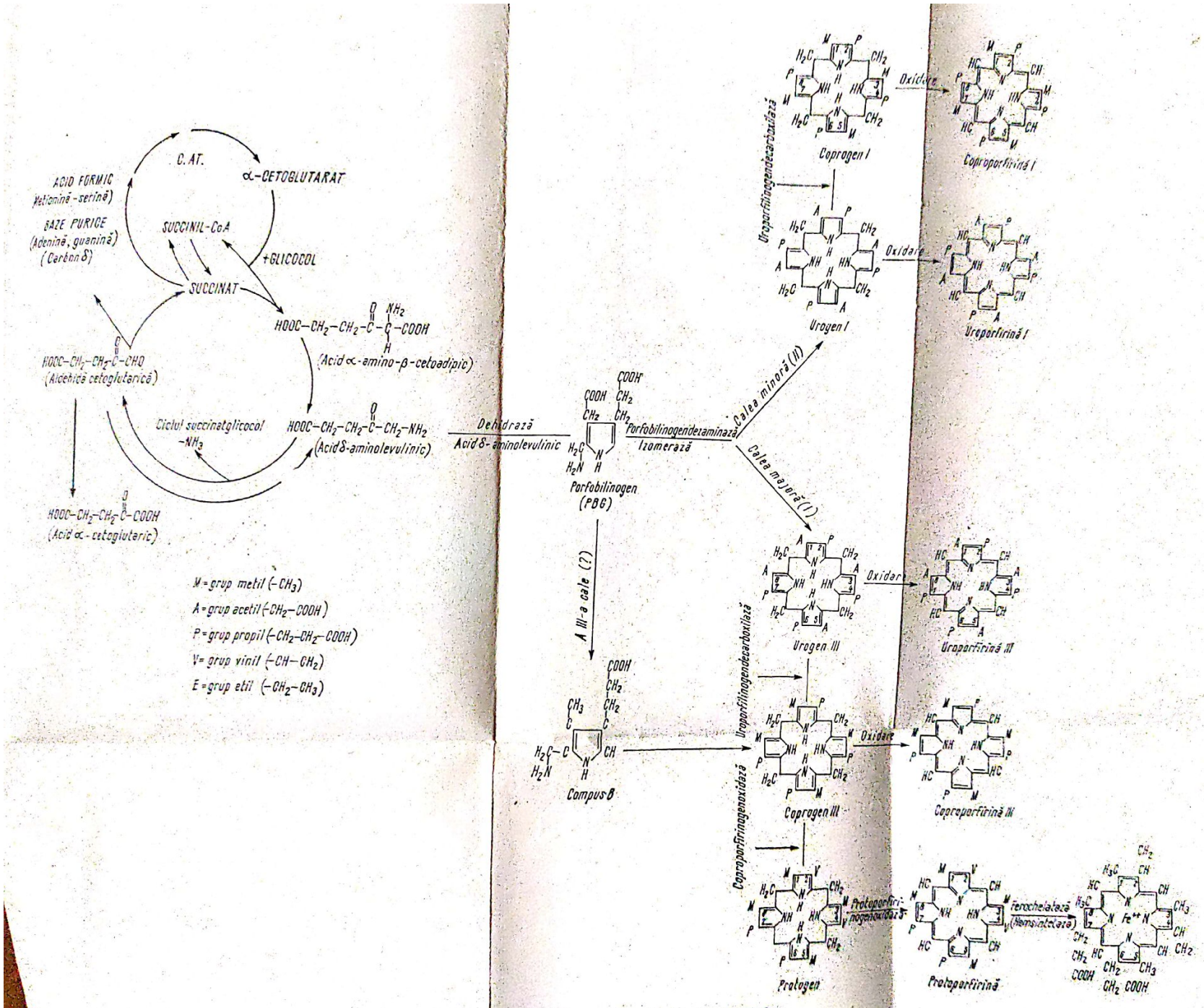


Fig. 19 — Lanțul reacțiilor biosintezei porfirinelor

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3

Fiziologie

Răspîndirea în natură

Porfirinele sînt larg răspîndite în natură — atît în lumea animală şi vegetală, cît şi în lumea microorganismelor.

În organism, în stările normale, cît şi în cele patologice, nu apar decît porfirine aparţinînd izomerilor I şi III. Nu se întîlnesc tipurile II şi IV.

In vivo izomerii I şi III nu se pot transforma unul în altul, conform principiului „dualismului porfirinelor" stabilit de Fischer încă din 1937.

Prezenţa izomerului I la embrion şi în mici cantităţi la omul sănătos şi apariţia lui cantitativă în unele boli au adus în discuţie interesante probleme embriologice, fiziologice şi fiziopatologice.

Experienţe făcute pe drojdia de bere care conţine, în mod normal, o hemină de tip III şi în care, dacă i se perturbează metabolismul, apar cantităţi mari de porfirine izomer I, au dus la concluzia că acestea ar reprezenta un tip de reacţie filogenetică.

După calculele lui Rimington, la om (în stare normală) raportul între tipul I şi tipul III este de ordinul 1 la 10 000.

Principala proprietate chimică a porfirinelor este capacitatea lor de a se combina cu metalele, în special cu cele din grupa fierului (Fe, Cr, Mn, Ni, Co), cu zincul şi cuprul, cu care dau naştere unor compuşi metaloporfirinici neionizabili.

Scanned with OKEN Scanner

Această afinitate a lor pentru metale explică de ce porfirinele sînt rar întîlnite în stare liberă.

Ele sînt produşi de oxidare *(by products)* ai cromogenilor respectivi, care, de fapt, sînt singurele materiale fiziologice în etapele succesive ale sintezei hemoglobinei.

Cromogenii diferă, structural, de porfirina corespunzătoare prin prezenţa în molecula lor a unui plus de şase atomi de hidrogen. Ei sînt elementul activ din punct de vedere biochimic, porfirinele fiind numai produşii lor de oxidare *(by products)*.

După unii autori, procesul de oxidare s-ar face spontan, pe cînd alţii cred că se află sub dependenţa unei enzime, activată de lumină şi inhibată de cisteină, glutation, 2-mercaptoetilamină şi sulfit de sodiu.

De asemenea s-a mai stipulat că ionul feric la un pH acid catalizează procesul fotooxidativ.

Porfirinele ca atare nu iau parte la reacţiile metabolice afară de produsul final al biosintezei — protoporfirina —, care, prin încorporarea unui atom de fier bivalent, formează hemul.

Reiese deci că apariţia şi eliminarea unor cantităţi sporite de porfirine nu reprezintă decît o alterare a procesului metabolic al cromogenilor respectivi.

PBG ⟶	Urogen ⟶	Coprogen ⟶	Protogen
↓	↓	↓	↓
Porfobilină	Uroporfirină	Coproporfirină	Protoporfirină

Porfirinele au multiple şi importante valori fiziologice, dintre care cea mai importantă, la vertebrate, constă în captarea de către protoporfirina III.9, sub acţiunea enzimei *hemsintetaza* (ferochelataza), a unui atom de fier bivalent, transformîndu-se în protoporfirină feruginoasă.

Această protoporfirină feruginoasă reprezintă gruparea prostetică a fermenţilor respiratori (hemoglobină, citocrom a, b, c, mioglobină, peroxidaze, catalaze etc.).

Toţi aceşti fermenţi respiratori au aceeaşi grupare prostetică — protoporfirina feruginoasă —, deosebirea dintre ei fiind imprimată de substratul protidic de care se leagă gruparea activă.

Scanned with OKEN Scanner

I. Metaloporfirinele

1. *Hemoglobina*, pigmentul sanguin al tuturor vertebratelor, este un cromoproteid. Este formată dintr-o feroprotoporfirină — hemul —, ca parte prostetică (4%), şi o parte proteică (globinică 96%).

Fierul este hexacovalent şi este legat prin două valenţe principale şi două valenţe coordinative, care se găsesc în acelaşi plan cu cei patru atomi de azot ai protoporfirinei.

Cu cea de-a treia valenţă coordinativă se leagă de doi aminoacizi ai globinei, iar cea de-a patra valenţă coordinativă leagă, în mod reversibil, oxigenul.

În afară de oxigen, cea de-a patra valenţă coordinativă poate fixa reversibil oxidul de carbon, care se leagă mult mai puternic decît oxigenul, formînd compusul carboxihemoglobină, greu disociabil, cu o afinitate pentru hemoglobina umană de 210 ori mai mare ca a oxigenului.

Sub acţiunea unor agenţi chimici oxidanţi, fierul din molecula hemoglobinei trece din stare bivalentă în stare trivalentă, transformînd-o în compusul methemoglobină, derivat inapt de combinare reversibilă cu oxigenul.

Oxidarea fierului bivalent din hemoglobină la forma trivalentă lasă o valenţă liberă, de care se leagă un ion cu valenţe corespunzătoare (de obicei OH^-), astfel încît formula methemoglobinei devine Hb (Fe^{+++}) OH^-. Oxidarea hemului la hemină şi reducerea acestuia la hem sînt reacţii reversibile de oxidoreducere, condiţionate de participarea feroproteinelor, care formează grupul prostetic al fermenţilor respiratori.

Oxidarea fierului feros din hem în fier feric îl transformă în hemină.

De curînd a fost descoperită în hematii o enzimă care are capacitatea de a reduce din nou methemoglobina în hemoglobină.

Hemoglobina, oxihemoglobina, carboxihemoglobina, precum şi methemoglobina (hemina) au spectre de absorbţie caracteristice, care servesc la identificarea acestor substanţe.

Fixarea reversibilă a oxigenului nu mai are loc dacă hemul nu este combinat cu globina specifică sau dacă este legat de o globină denaturată.

Schimbarea secvenţei unor aminoacizi din molecula globinei dă naştere la difenite tipuri de hemoglobine anor-

Scanned with OKEN Scanner

male, a căror determinare genetică este pe deplin dovedită.

S-a determinat că măduva osoasă a unui adult sintetizează zilnic aproximativ 300 mg hem, necesar formării hemoglobinei care trebuie să o înlocuiască pe cea care se pierde prin degradarea eritrocitelor îmbătrînite.

Dacă la această cantitate adăugăm hemul sintetizat pentru formarea pigmenţilor respiratori şi, în plus, porfirinele eliminate prin urini, fecale şi bilă în decursul biosintezei de la precursori la hem, biosinteza pirolilor apare cantitativ destul de apreciabilă.

Dintre organele care contribuie la *pool*-ul porfirinelor şi precursorilor ei, măduva osoasă şi ficatul constituie desigur locul principal al sintezei acestora.

2. *Citocromii* sînt fermenţii catalizatori ai respiraţiei celulare. În funcţie de benzile de absorbţie, au fost iniţial diferenţiaţi în citocromi a, b, c, cercetări spectroscopice ulterioare ducînd la subîmpărţirea lor.

Gruparea prostetică este o protoporfirină feruginoasă legată de o fracţiune proteică.

Legarea se face prin funcţiile vinil ale hemului cu grupările sulfhidril ale radicalilor cisteinei din proteina respectivă.

3. *Citocromoxidaza* sau citocromul a_3, catalizator al oxireducerii citocromului c, este de asemenea de natură cromoproteidică.

Ea diferă prin gruparea prostetică, care este o porfirină feruginoasă, a cărei natură nu este definită, dar despre care se ştie că nu este protoporfirina, ci un compus foarte asemănător ei care a fost denumit *citoporfirina*.

4. *Mioglobina* din muşchi are ca parte prostetică aceeaşi protoporfirină feruginoasă ca şi hemoglobina sanguină, de care se deosebeşte prin componenţa proteică, care este formată dintr-un singur lanţ.

5. *Peroxidaza*, mult răspîndită în plante, se găseşte rar în unele organe şi secreţii animale. Este prezentă în lapte şi leucocite.

Gruparea ei prostetică este tot protoporfirina feruginoasă, deosebirea de ceilalţi fermenţi respiratori fiind imprimată de proteina de care este legat substratul.

6. *Catalaza* este întîlnită în toate celulele animalelor, plantelor superioare şi inferioare.

Scanned with OKEN Scanner

Ea se deosebește de celelalte protoporfirine cu fier prin aceea că fierul este în stare trivalentă (Fe^{+++}) și că unul din cele 4 inele pirolice este deschis, ceea ce a făcut ca ele să fie considerate ca forme de tranziție între porfirine și pigmenții biliari.

Porfirine feruginoase se mai întîlnesc în *hemeritrină*, pigmentul roșu al unor viermi, în *clorocruorină*, pigment întîlnit la chetopode, în *echinocrom*, la ariciul de mare.

Porfirinele magneziene. Prin captarea unui atom de Mg^{++} de către protoporfirine se naște o altă varietate de porfirine metalice, *porfirinele magneziene*, din grupa cărora cea mai reprezentativă este *clorofila*, pigmentul colorat al frunzelor verzi.

În clorofilă, magneziul joacă rolul fierului din hemoglobină: el se leagă ca și acesta de două grupe pirolice.

Clorofila se unește cu o proteină constituind cromoproteida propriu-zisă, prezentă în cloroplastele vegetalelor (cloroplastina), cu rol de transformare a energiei luminoase în energie chimică.

Porfirine magneziene se mai întîlnesc și la unele moluște *(Pinna scuamosa)*.

Prin încorporarea unui atom de Cu^{++} rezultă *porfirinele cuprice: hemocianina*, pigmentul respirator al moluștelor și antropodelor, *ficocianina* și *ficoeritrina* din alge.

Porfirinele vanadice intră în constituția unei substanțe incolore din sîngele ascidiilor, care virează în albastru în contact cu aerul.

Pentru ca să formeze complexele metaloporfirinice, atomul de metal se leagă de atomul de azot care intră în constituția inelului pirolic sau de grupările propionice ale protoporfirinei.

În afară de legarea cu diferite globuline ca în hemoglobină, porfirinele se pot combina ușor și cu fibrinogenul sau cu albumina.

II. Alte fenomene fiziologice

Separat de partea impontantă ce revine porfirinelor în procesele de respirație, ele mai intervin și în alte fenomene fiziologice.

Se afirmă că acestea au mai multe acțiuni, ca:

1. Stimularea măduvei hematoformatoare.

Scanned with OKEN Scanner

Normal există cantităţi mici de protoporfirină şi coproporfirină în eritrocite şi cantităţi mai mari în reticulocite.

În plasmă s-au putut pune în evidenţă AAL şi urme de coproporfirine. Se crede că ele ar circula fixate de proteine.

2. Au acţiune asupra motilităţii intestinului subţire: dedusă din contracţiile puternice pe care le exercită coproporfirina I, uroporfirina I şi hematoporfirina pe fragmentele de intestin izolat, contracţii care nu sînt influenţate de administrarea de atropină.

3. De asemenea, acţiune marcată pe sistemul diencefalohipofizar. Administrarea de protoporfirină şi hematoporfirină la cîine, şoarece, iepure, broaşte etc. produce o excreţie însemnată a hormonului melanofor.

4. Acţiunea asupra procesului de calcifiere nu este încă admisă de toţi cercetătorii.

H. Fischer a putut extrage uroporfirine I din oasele unui bolnav de porfirie.

Administrarea de uroporfirină I şi hematoporfirină III la animalele tinere a arătat că acestea se fixează electiv pe ţesutul osos, la nivelul zonelor de calcifiere, pe care le colorează în roşu, fenomen care nu se petrece în cazul animalelor adulte decît numai dacă este provocat un proces de regenerare osoasă prin fracturare.

Prezenţa unor mici cantităţi de porfirine în oasele fetusului şi ale nou-născutului la om şi animale şi prezenţa de calciu şi porfirine în oviductul puiului de găină reprezintă de asemenea un argument în favoarea unei acţiuni a porfirinelor asupra procesului de calcifiere.

Părerea care domină este că nu ar exista nici o relaţie între porfirine şi procesele de osificare, iar prezenţa acestora ar fi datorită unei fixări pasive legate de procesul de calcifiere, ştiut fiind că *in vitro* uroporfirina este uşor adsorbită de fosfatul de calciu.

5. Acţiunea favorabilă asupra *procesului de creştere*, de cicatrizare a plăgilor atone, escarelor etc. a fost semnalată de mulţi autori. În cadrul acestei acţiuni stimulatoare s-au descris şi efecte favorabile prin administrarea de porfirine în stările depresive.

6. Este stipulat că sub acţiunea lor creşte metabolismul carbohidraţilor, că fosforul anorganic scade, în timp ce calciul sanguin rămîne nemodificat.

Scanned with OKEN Scanner

7. Existența unei relații între porfirine și carcinogeneză nu a putut fi confirmată pînă în prezent (93, 94, 95, 96), iar prezența de porfirine în țesutul tumoral ar fi datorită unui transfer al acestora din curentul circulator în țesutul de neoformație (97).

Nu s-a putut pune în evidență o acțiune toxică directă a porfirinelor sau a precursorilor lor asupra organismelor. S-au întîlnit indivizi care eliminau cantități impontante de AAL, porfobilinogen și uroporfirină prin urină, fără nici o manifestare, fapt care îndreptățește afirmația ca modificările cantitative ale acestona ar fi numai martorii unei largi perturbări a metabolismului celular sau organitelor infracelulare, a cărei natură nu este încă cunoscută.

III. **Efectul fotosensibilizant**

Ideea că porfirinele pot determina o sensibilitate anormală a tegumentelor expuse la lumină a fost emisă de Anderson, în 1898.

Hausmann, în 1908, a dovedit acțiunea fotodinamică a hematoporfirinei. El a injectat șoareci albi cu hematoporfirină ; expunîndu-i la lumină, aceștia au prezentat inflamație a pielii, edeme, fotofobie, agitație, respirație neregulată, hipotensiune, hipotermie și, în final, exitus.

Aceste fenomene nu apar dacă animalul este ținut la întuneric.

Dacă animalele sînt expuse frecvent și cîte puțin la lumină fac boala sub formă cronică, caracterizată prin căderea părului și necroze localizate în special la urechi. Tot el a demonstrat (1910) că infuzorii sînt omorîți foarte rapid dacă, după ce se adaugă mici cantități de porfirine în lichidul de suspensie, sînt supuși acțiunii luminii. Acest fapt nu se întîmplă dacă se adaugă numai porfirine fără expunere la lumină.

Meyer-Betz, pe autoexperiment, după injectarea intravenoasă de 200 mg hematoporfirină și expunerea la lumină, constată apariția eritemului și a edemului pe părțile expuse, rămînînd apoi sensibil la lumină încă două luni după injectare.

Incertitudinea asupra efectului fotosensibilizant al acestor substanțe a persistat mult timp, întărită de faptul că efectul cercetărilor de mai sus a fost atribuit, în cea mai

mare parte, unor impurităţi conţinute în substanţele de experiment. Îndoiala a persistat şi datorită faptului că în porfiriile cutanate nu s-a putut demonstra care anume varietate de porfirină aflată în piele produce efectul fotosensibilizant la lungimea de undă corespunzătoare.

Experienţe ulterioare au dovedit că la om şi la animal radiaţiile cu lungime de undă foarte scurtă (ca razele X) nu au acţiune fotosensibilizantă.

Cercetări pe şoareci albi au permis să se arate că între diferitele porfirine există diferenţe din punctul de vedere al intensităţii fenomenului de fotosensibilizare şi că, în ordine descrescîndă, ele se eşalonează astfel: hematoporfirină, uroporfirină I, deuteroporfirină III, coproporfirină I şi coproporfirină III.

De asemenea s-a mai reţinut un fapt extrem de interesant, şi anume că uroporfirina III nu are nici o acţiune fotosensibilizantă, pe cînd izomerul I este dotat cu activitate marcată, datorită probabil faptului că energia radiantă, pe lîngă acţiunea de activare a moleculelor de uroporfirine, are şi un efect catalitic care conduce la formare de cantităţi sporite de uroporfirine I. Administrarea orală (la animale) de AAL şi expunerea la lumină solară sînt urmate de conversiunea intracelulară a produsului administrat în uroporfirină I şi de sensibilizarea marcată a tegumentelor (98).

De asemenea, administrarea la om, cu expunere la lumina solară, produce hipersensibilitate trecătoare (99).

Magnus şi colab. (100 ; 101), folosind un monocromator, au putut produce la animalele de experienţă urticarie solară numai cu lungimea de undă de 400 mμ (aproape de ultraviolet) din spectrul Soret şi nu au reuşit atunci cînd au întrebuinţat lungimi de undă învecinate.

După Wells şi colab. (102), rolul principal în producerea fotosensibilităţii s-ar datora concentraţiei anumitor compuşi porfirinici în piele, iar Burnett şi colab. (103) atribuie fotosensibilitatea cutanată a porfirinelor creşterii cantitative a acestora, ca rezultat al unei fotocatalize continue a precursorilor porfirinici la porfirine fotoactive.

Cercetări de date recente (104), făcute pe culturi de ţesuturi care au fost tratate în prealabil cu porfirine şi care au fost supuse radiaţiilor monocromatice, au arătat

că acțiunea spectrului pe celule cultivate produce leziuni foarte asemănătoare cu cele din pielea indivizilor cu porfirie și că oxigenul molecular este esențial pentru ca efectul letal să se producă. De asemenea, au mai demonstrat că efectul de fotosensibilizare se manifestă primordial pe lizozomii celulari. Sub efectul fotosensibilizant, membrana lizozomilor se alterează și permite astfel enzimelor hidrolitice să se sourgă din lizozomi în celulă.

În celule, aceste enzime eliberate din lizozomi, sub acțiunea luminii, duc la formarea leziunilor cutanate (105).

Magnus (106) sugerează următoarea ipoteză a mecanismului fotosensibilizant în porfirie :

Porfirina + foton → porfirină (stare nestabilă) + O_2 → → alterare prin fotooxidare a membranei lizozomului → → scăparea (escaladarea) enzimelor lizozomale → degajarea de mediatori chimici → leziuni în piele.

În prezent se admite că fotosensibilitatea este în funcție de :

— tipul porfirinei din piele ;

— concentrația acestor compuși în tegumente și în fluidele extracelulare ;

— lungimea de undă a iradiației ;

— durata și intensitatea iradiației.

CAPITOLUL 4

Metabolism

După cum am mai subliniat în capitolul precedent, prin termenul curent de porfirine se înţeleg două categorii de substanţe de origine şi semnificaţie cu totul deosebite în fiziologia organismului.

Pe de o parte *protoporfirina,* singura porfirină produs final al biosintezei pirolilor, prin etapele cromogenice cunoscute, utilizată în total la formarea hemoglobinei şi a fermenţilor respiratori, iar pe de altă parte *uro-* şi *coproporfirinele,* care reprezintă produşi secundari, rezultaţi din oxidarea cromogenilor, fără rol metabolic şi netoxici.

Ţinînd seama de aceste noţiuni, se înţelege de ce soarta porfirinelor în organism este diferită, cea mai mare parte fiind întrebuinţate la construirea moleculei de hemoglobină şi a fermenţilor respiratori, fapt care le conferă un rol anabolic.

Prin deschiderea ciclului închis al moleculei de hemoglobină şi pierderea atomului de Fe^{++}, aceasta se transformă într-un lanţ tetrapiloric — *bilirubina.*

După autorii japonezi Nakajima şi colab. (107), locul unde se produce deschiderea moleculei de protoporfirină este la nivelul punţii metenice α, care este catalizată de enzima denumită *hem-α-meteniloxigenaza,* pe care au şi obţinut-o în stare pură din ficatul de bou.

Această enzimă canalizează reacţia spre formarea unui pigment intermediar de culoare verde, care, sub influenţa

unei a doua enzime — *hem-α-metenil-formilaza* — se transformă în biliverdină.

Biliverdina este redusă la bilirubină de către o a treia enzimă denumită *biliverdin-reductaza.*

Se presupune că ficatul şi unele ţesuturi au proprietatea de a distruge porfirinele. Fenomenul ar fi de natură enzimatică, fiindcă procesul nu mai are loc dacă ţesutul hepatic este supus unei anumite temperaturi (108).

Eliminarea porfirinelor din organism se face prin urină, bilă şi fecale.

În stare normală eliminările sînt mici, ele exacerbîndu-se în anumite condiţii patologice.

Bărbaţii elimină cantităţi superioare de porfirine faţă de femei.

La copii valorile sînt mai crescute decît la adult.

Prin urină se elimină, cantitativ, AAL, PBG, coproporfirinele I şi III şi uroporfirină în cantitate abia dozabilă.

AAL se elimină prin urină în cantităţi de 1—3 mg zilnic. Eliminări sporite se întîlnesc în intoxicaţia cu plumb (109), pe cînd la şoarecii intoxicaţi cu sedormid, excreţia de AAL este moderată, deşi PBG este crescut în urină (110).

Administrarea *per os* sau în injecţii de AAL marcat la om sau animale este urmată de excreţia urinară a acestuia în cea mai mare parte ca atare şi numai o mică fracţiune este transformată, foarte probabil în ficat, în PBG, protoporfirine şi stercobilină (111).

PBG este eliminat prin urină la cifre zilnice de 1—2 mg (112 ; 110).

Eliminări crescute se întîlnesc uneori în afecţiunile hepatice, boli infecţioase, foarte frecvent în intoxicaţia saturnină şi porfiria acută intermitentă.

În porfiria experimentală indusă de sedormid, PBG se elimină prin urină în cantităţi apreciabile ; de asemenea este prezent în ficat, dar niciodată nu a fost găsit în măduva osoasă sau în eritrocitele din circulaţie.

Injectat parenteral la animale, el se elimină rapid prin urină şi fecale şi numai cantităţi infime sînt convertite la porfirine (114).

Scanned with OKEN Scanner

Uroporfirinele sînt prezente în urina normală la valori minime.

Coproporfirinele sînt excretate zilnic în cantităţi variabile.

Eliminări urinare crescute, ca şi schimbarea raportului între cei doi izomeri se întîlnesc într-o mare varietate de condiţii patologice.

Protoporfirina este în mod normal absentă din urină şi chiar în porfiria experimentală cu sedormid ; în schimb, creşte eliminarea prin bilă (115).

Cercetări făcute cu perfuzie în vederea stabilirii vitezei de eliminare a porfirinelor prin rinichi au arătat că uroporfirina se elimină mai repede decît coproporfirina, iar protoporfirina nu se elimină de loc.

Prin bilă excreţia de AAL este neglijabilă (111), în timp ce coproporfirina, în special izomerul I, este socotită că se elimină la valori apreciabile.

Bila este de asemenea calea principală de eliminare şi pentru protoporfirină.

Excreţia totală de coproporfirine la normali pare a fi proporţională cu greutatea corpului (116), iar ingestia de alcool creşte eliminările de coproporfirine (117).

Se admite, cel puţin pentru unele din porfirine, existenţa unui ciclu entero-hepato-renal, şi anume absorbţia la nivelul intestinului, transportarea pe calea portală, prelucrarea în ficat, trecerea în sînge şi apoi eliminarea prin rinichi.

Eliminările fecale reprezintă sumarea porfirinelor aduse cu alimentaţia ca atare, cele conţinute în bila vărsată în intestin şi cele eliberate din alimente sub acţiunea bacteriilor intestinale.

Nu se întîlnesc eliminări fecale de AAL şi PBG, iar uroporfirinele se elimină în cantităţi foarte mici.

Coproporfirinele se elimină prin scaun la valori de 1 200—1 300 μg/24 de ore, iar pe gram/greutate uscată de materii fecale, la cifre de ordinul 0—50 μg.

Protoporfirina este eliminată la cifre de 40—110 μg pe gram de scaun uscat.

Scanned with OKEN Scanner

Mediu	Produs	Boucherat 1965 —118—	Gajdos 1967 —91—	Heilmeyer 1968 —119—
Urină (mg/24 de ore)	AAL	<3 mg	1—2 mg	2 217±534 μg
	PBG	<1 mg	1—3 mg	1 513±444 μg
	Urop.	0—40 μg	0	6,24±10,44 μg
	Coprop.	0—300 μg	50—200 μg	72,6±62,6 μg
	Protop.	0	0	10,9±10,36 μg
Scaun (pe gram de materii fecale uscate)	AAL	0	0	
	PBG	0	0	
	Urop	10—40 μg/ 24 de ore	0	
	Coprop	0—50 μg	7—27 μg	
	Protop	0—110 μg	40—70 μg	
Plasmă (la 100 ml)	AAL	<20 μg	<20 μg	
	PBG	0	0	
	Urop	0	0	
	Coprop	<1,5 μg	0	
	Protop	0	0	
Globule roșii (la 100 ml)	AAL	0	0	30,9±10,8 μg
	PBG	0	0	26,9±6,2 μg
	Urop	0	0	Urme
	Coprop	<2,3 μg	<10 μg	1,62±2,38 μg
	Protop	<52 μg	<60 μg	34,69±16,84 μg
Măduvă osoasă (la 100 ml)	AAL	0	0	62,3±38 μg
	PBG	0	0	27,9±2,4 μg
	Urop	0	0	12,08±6,2 μg
	Coprop	0	0	34,5±19,6 μg
	Protop	0	0	161,3±70,2 μg

Fig. 20. — Cantitățile normale ale precursorilor hemului în medii biologice

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 5

Porfiria experimentală

Observarea clinică şi biologică a porfiriilor la om, neputînd duce decît parţial la descifrarea acestei „misterioase" boli, a făcut ca cercetările să se îndrepte către experimentările pe animale, în speranţa că acestea vor aduce fapte care ar putea, cel puţin în parte, să explice perturbările metabolice ale porfiriilor umane.

În aceste cazuri, denumirea de „porfirie" este improprie, fiindcă animalele pe care se experimentează nu prezintă anomalii genetice, ca în cazul porfiriei la oameni, şi nici formele experimentale obţinute nu se suprapun întocmai celor umane.

Este de remarcat că dozele de droguri administrate animalelor sînt uneori toxice pentru om, simptomatologia prezentată de acestea este în anumite aspecte diferită de simptomatologia porfiriei umane şi nici exprimarea biochimică nu este aceeaşi.

Substanţe chimice inductoare

Pentru producerea unei porfirii experimentale se întrebuinţează numeroase substanţe de sinteză (120) care pot fi clasate astfel :

Hipnotice : Sedonmid-ul (alil-izopropil-acetilcarbamida), AIA (alil-izopropil-acetamida) şi sulfonele.

Scanned with OKEN Scanner

Barbiturice : hidantoinele, meprobamatul (Equanil), gluthetimid (Doriden), metiprilan (Noludar), clordiazepoxidul (Librium).

Derivaţi ai acidului cresotinic (cresotinamida : 2-alil-oxi-3-metilbenzamida ; trimetilbenzamida).

Derivaţi ai piridinei : DDC (3,5-dicarbetoxi-1-4-dihidrocolidină), griseofulvina.

Steroizi : progesteronul, testosteronul, estradiolul, estrona.

Grup divers : hexaclorbenzenul, cloretonul, mentolul, antipirina, plumbul, fenilhidrazina, roz bengal.

Ca animale de experienţă s-a recurs la iepuri, şoareci, şobolani tineri, pui de găină, cobai.

Bilanţul acestor cercetări se soldează în prezent cu posibilitatea de a induce porfiria experimentală de tip eritropoietic, porfiria mixtă şi porfiria de tip hepatic.

1. **Porfiria experimentală predominent eritropoietică.** Acest tip de porfirie s-a obţinut prin intoxicarea iepurilor cu plumb, concomitent cu administrarea de roz bengal şi expunerea la radiaţiile ultraviolete (122 ; 14).

În aceste condiţii de experimentare s-au obţinut :

— creşterea marcată a sintezei porfirinelor, însoţită de eliminări sporite de porfirine, în special coproporfirină III ;

— încărcare cu porfirine a normoblaştilor din măduva hematogenă, dintre care o parte prezintă fenomenul de fluorescenţă la lumina ultravioletă ;

— prezenţa în cantităţi apreciabile a porfobilinogenului în urină — element care nu apare în urina bolnavilor de porfirie eritropoietică.

2. **Porfiria cu caractere mixte.** Prin administrarea de *griseofulvină* la şoareci (101, 123, 124, 75, 48, 125) s-a putut induce o formă de porfirie cu caractere mixte — şi de porfirie eritropoietică, precum şi de porfirie hepatică, caracterizată prin :

— creşterea nivelului protoporfininei din măduva hematoformatoare şi din ficat ;

— prezenţa în urină a porfobilinogenului ;

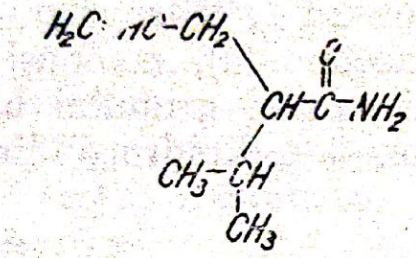
— alterarea celulei hepatice, care poate duce la leziuni ireversibile de ciroză ;

Scanned with OKEN Scanner

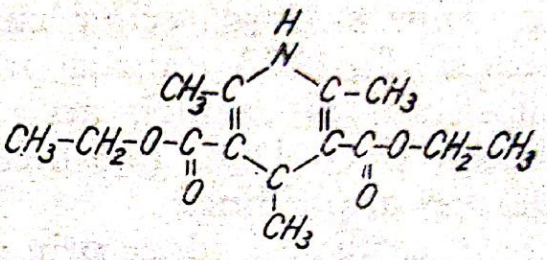
— mărirea cantității de porfirine din căile biliare care, uneori, poate fi masivă, mergînd pînă la obstruarea acestora ;

— apariția frecventă de hematoame.

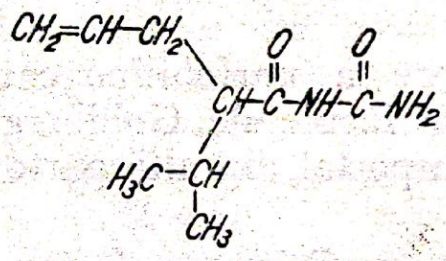
În clinica umană sînt semnalate, în urma tratamentului cu griseofulvină, tulburări în grade diferite ale metabolismului porfirinelor, exprimate prin :



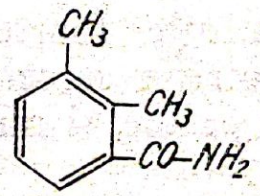
Alil izopropil acetamidă
AIA



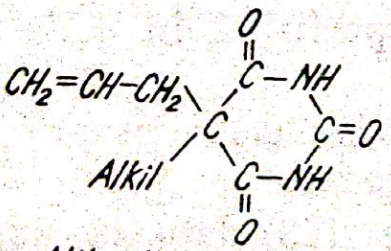
3-5-Dicarbetoxi-1-dihidrocolidin (DDC)



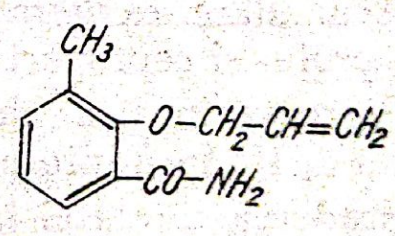
Alil-izopropil-acetil-carbamidă (Sedormid)



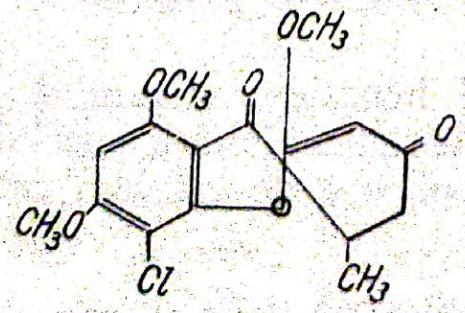
Cresotinamidă



Alil-alkil-barbiturat



2 Alil-oxi-3-metil benzamidă



Griseofulvină

Hexaclorbenzen

Fig. 21. — Substanțe porfirinogenetice experimentale.

Scanned with OKEN Scanner

— creşterea protoporfirinei eritrocitare ;

— creşterea protoporfirinei hepatocelulare, fapt dovedit prin puncţie-biopsie (126) ;

— creşterea constantă a protoporfirinei fecale.

Sînt descrise cazuri în care griseofulvina a declanşat atacuri de porfirie la indivizi cu formă latentă.

3. **Porfiria experimentală de tip hepatic.** Acest model de porfirie experimentală a fost obţinut prin intoxicarea iepurilor şi a şoarecilor cu Sedormid (alil-izopropil-acetil-carbamid), AIA (alil-izopropil-acetamida), compuşi α-alil substituiţi ai ureidei, acetamidei sau ai grupului barbituricelor şi cu DDC (3,5-dicarbetoxi-1-4-dihidrocolidina), un derivat al piridinei.

Aceasta se traduce prin :

— Eliminare marcată de porfobilinogen prin urină şi în măsură mai redusă de acid δ-aminolevulinic şi coproporfirine.

— Concentraţie foarte mare a porfobilinogenului în ficat, care, potrivit cercetărilor făcute de Goldberg (127), este sintetizat pe loc, şi nu transportat din altă parte pentru stocaj.

— Concentraţie sporită de porfirine în ficat (proto-, uro- şi copro-), dar sub nivelul concentraţiei porfobilinogenului.

— Acumulare exagerată de porfirină în căile biliare de tipul proto- şi coproporfirinei.

— Prezenţa în ficat de *porfirine verzi,* asupra naturii cărora nu există încă informaţii precise.

— Scăderea catalazei hepatice (128) datorită, după unii autori, mai degrabă unei sinteze mai reduse a componentei proteice, decît unei tulburări în elaborarea grupului prostetic.

— Creştere marcată în ţesutul hepatic a nivelului de acid succinic şi succinil-CoA şi mărirea activităţii succinil-CoA-sintetazei, urmată la circa două ore de mărirea activităţii AAL-sintetazei (86).

Separarea la şoareci intoxicaţi a succinil-CoA-sintetazei prin electroforeza pe acetat de celuloză în două izoenzime l-a condus pe Labbe (86) la concluzia că una este forma normală (izoenzima constitutivă), iar cealaltă este indusă de toxic (izoenzima indusă).

Scanned with OKEN Scanner

S-a mai postulat de către Kurumada şi Labbe (129) că ridicarea nivelului de acid succinic în ficatul şoarecilor cărora li s-a indus porfina experimentală este în bună parte rezultatul reducerii fumaratului la succinat — reacţie care s-ar produce fără participarea acizilor tricarboxilici.

Această reacţie este catalizată de enzima *fumarat-reductaza*, care are drept cofactor $NADH_2$ (nicotin-amidă-adenin-dinucleotid redus).

De altfel, Vaughan şi Orten (130), observaseră că în cursul porfiriei acute intermitente la om şi al porfiriei experimentale la şoareci, cantitatea de fumarat excretată prin urină este mult micşorată.

— Creşterea lipidelor totale şi a fracţiunilor fosfolipidice în ficat.

— Sinteza crescută a acizilor graşi, cu ridicarea marcată a nivelului colesterolului şi fosfolipidelor serice. Colesterolul seric se întîlneşte frecvent crescut şi în cursul porfiriei acute intermitente umane.

Mecanismul relaţiei dintre metabolismul lipidic şi perturbările porfirinice nu este încă cunoscut.

În porfiria experimentală sideremia creşte, ajungînd la dublul valorii constatate la animalele-martore — fenomen întîlnit şi în porfiria acută intermitentă a omului (PAI).

— Studii cu Fe^{59} au arătat că această creştere nu este datorită unui blocaj al sintezei hemului în ficat, ci unei persistenţe crescute în circulaţie a metalului.

Clinic, animalele de experienţă prezintă puternice spasme pilorice, urmate de dilatarea acută a stomacului şi însoţite de spasme la nivelul intestinului subţire, similare celor din porfiria acută umană (131).

Se presupune că paraliziile flasce ale membrelor se datoresc efectului sedativ al sedormidului, deoarece ele nu apar în experimentarea cu AIA.

Lehoczky şi colab. (132) găsesc în porfiria experimentală cu sedormid leziuni în substanţa nervoasă a întregului sistem nervos central, care, neurohistopatologic, se suprapun numai în parte celor din porfiria umană. Leziunile nervoase din porfiria experimentală sînt mai accentuate şi mai întinse decît cele din porfiria umană, datorită intensităţii acţiunii drogului sau metodei de inducere a porfiriei.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă animalele intoxicate cu AIA sînt supuse concomitent unei diete fără acid pantotenic, simptomele neurologice apar sub formă de paralizii flasce. În această condiţie carenţială, acestea sînt strict sub dependenţa drogului (AIA), fiindcă dispar după înlăturarea şi reapar după readministrarea acestuia.

Plecînd de la faptele doveditoare experimental că deficitul în acid pantotenic produce o scădere sub normal a conţinutului de acetilcolină în organele animalelor de experiment, însoţită în acelaşi timp şi de focare de demielinizare în nervii periferici şi în cordoanele spinale, Rimington şi colab. (133) trag concluzia că scăderea cantitativă a acidului pantotenic este implicată în apariţia fenomenelor nervoase din porfiria experimentală, ca şi din porfiria acută umană. Mecanismul fiziopatologic este explicat prin aceea că acidul pantotenic, fiind un compus esenţial al coenzimei A, participă prin aceasta la sinteza acetilcolinei.

Ei mai consideră că leziunea biochimică prin care rezultă alterările nervoase se produce şi la nivelul ATP, a cărei sinteză oxidativă este inhibată de toxicele declanşatoare ale porfiriei umane sau de cele care produc porfiria experimentală.

În această situaţie, procesele care sînt dependente de ATP, ca sinteza acetilcolinei şi acetilarea altor substraturi de la acetatul liber, sînt simţitor reduse.

4. **Porfiria prin hexaclorbenzen.** Apariţia, în 1955, în Turcia a unei epidemii de porfirie cutanată în urma consumării de grîu tratat în prealabil cu hexaclorbenzen a dat prilejul ca, prin observaţii directe pe indivizi intoxicaţi cu acest fungicid şi prin experimentări ulterioare pe animale, să se studieze leziunile provocate de acest toxic asupra metabolismului pirolilor.

Numeroşi autori care au studiat aceste porfirii (134, 135, 136, 137, 138, 139) au ajuns la concluzia că :

— Preponderenţa manifestărilor porfirice predomină la sexul masculin, care este atins în proporţie de 3/4 din cazuri.

— Leziunile biochimice evoluează mai lent în raport cu cele din porfiriile experimentale produse de alte substanţe.

Scanned with OKEN Scanner

— Porfirina preformată predomină față de precursori.

— În ficat crește cantitatea de porfirine, fără să crească și porfirinele eritrocitare.

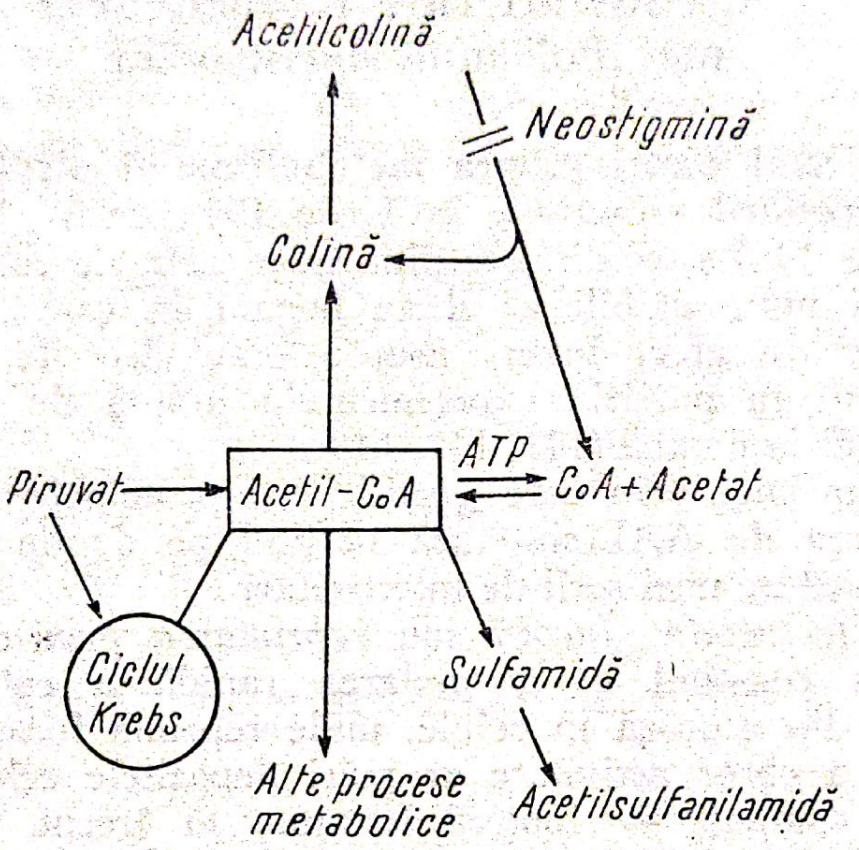


Fig. 22. — **Sinteza acetilcolinei.**

— Prin urină se elimină cantități mari de uroporfirine, în special izomerul I și coproporfirine, izomerul III — cu absența eliminării de porfobilinogen.

— În fecale, porfirinele sînt de regulă cantitativ normale.

— Leziunile hepatice sînt mai accentuate decît în porfiria indusă prin Sedormid și se traduc prin hepatomegalie în 50% din cazuri, însoțită de perturbarea testelor funcționale hepatice.

Cetingil (135) a notat degenerescența granuloasă și infiltrația cu mononucleare perivasculare în parenchimul hepatic.

— Leziunile cutanate evoluează în puseuri și sînt legate mai ales de sezon.

— Hirsutismul și pigmentarea intensă însoțesc acest tip de porfirie.

Scanned with OKEN Scanner

Prin intoxicarea experimentală a șoarecilor cu hexaclorbenzen s-au putut realiza leziuni neurologice.

Alți factori care influențează metabolismul porfirinelor

1. **Efectul dietei asupra metabolismului pirolilor.** Potrivit cercetărilor începute încă din 1944 de Waldenström și colab. (140) și continuate pînă în prezent de echipe diferite, s-a putut stabili că dieta bogată în carbohidrați și proteine are efect invers asupra eliminării de AAL și PBG, atît în porfiria experimentală indusă de AIA, cît și în porfiria umană (141, 142, 143).

Mecanismul prin care glucidele și proteinele inhibează producerea de AAL-sintetază nefiind pe deplin elucidat, au dat naștere unei serii de interpretări :

a) *Efectul de glucoză* sau *reprimarea prin cataboliți*, fenomen constînd în acumularea rapidă a cataboliților formați din glucoză în celule, unde reprimă formarea enzimelor a căror activitate ar mări depozitele celulare ale acestor compuși — ipoteză tentantă în trecut, dar mai puțin admisă astăzi (141).

b) Creșterea metabolitului acetil-CoA care astfel ar putea să abată glicina de la calea metabolică către formarea de porfirine, orientînd reacțiile către sinteza de aminoacetonă (din glicină și acetil-CoA) — reacție din care rezultă reducerea cantității de glicină disponibilă pentru biosinteza de AAL (142).

c) Carbohidrații și/sau proteinele ar influența una sau mai multe enzime implicate în metabolismul acidului δ-aminolevulinic (AAL) (142, 143).

2. **Rolul hormonilor estroprogestativi în metabolismul pirolilor.** Watson și colab. (144) au observat că administrarea de stilbestrol la femeile cu porfirie latentă este urmată de creșterea apreciabilă a PBG și a uroporfirinei urinare, cu exacerbarea, în același timp, a fenomenelor clinice.

Observații asemănătoare au făcut și Redecker (145) și apoi Welland (146) care, administrînd la 12 bolnave di-

Scanned with OKEN Scanner

verse substanțe estroprogestative, au constatat creșteri marcate ale PBG urinar, uneori însoțite de crize acute de porfirie, alteori numai de semne clinice mai atenuate. Sînt citate de asemenea crize de porfirii acute care au apărut în timpul sarcinii și în perioadele premenstruale.

Hormonii estrogeni au fost decelați ca fiind factori declanșanți și în *porphyria cutanata tarda*, în special la bolnavele cu ficatul deficient funcțional (etilism, diabet, hepatită virală etc.).

Cît privește hormonii masculini, nu li s-a putut imputa pînă în prezent vreo acțiune porfirinogenetică, deși experimental Granick a constatat-o la embrionii de găină prin administrarea de testosteron (48, 84, 120).

Mecanismul prin care hormonii estroprogestativi intervin în metabolismul pirolilor nu este încă clarificat, majoritatea cercetătorilor considerînd că ei ar induce neoformarea AAL-sintetazei.

Modul de acțiune a substanțelor porfirinogenetice

Modul de acțiune al substanțelor capabile să producă porfiria experimentală nu este încă deplin clarificat.

Este știut că drogurile intervin prin acțiune directă asupra ficatului, unde declanșează o inflație de AAL-sintetază în mitocondriile celulare, fapt ce nu a putut fi obținut pe celelalte enzime implicate în biosinteza porfirinelor (146).

Creșterea cantitativ marcată a AAL-sintetazei în ficatul bolnavilor care au murit în urma unui atac de porfirie acută (147, 148) sau obținerea unei porfirii cutanate, induse de estrogeni (149) sau alte toxice, sînt date care se adaugă la teza unanim admisă că locul producerii *de novo* a enzimei este ficatul, și anume în mitocondria hepatocitului.

Este de asemenea pe deplin demonstrat faptul că AAL-sintetaza este enzima care controlează, prin cantitatea sa, viteza reacțiilor implicate în biosinteza pirolilor, fiind deci o *enzimă limitativă*.

Funcția chimică din molecula toxicului căreia îi revine capacitatea de a induce sporirea AAL-sintetazei este atri-

Scanned with OKEN Scanner

buită funcției alil-libere ($—CH_2 — CH = CH_2$), sau radicalului acetamidă dialkilată, sau funcției acid-amină ($CO—NH_2$) ca atare, sau substituită. Hirsch și colab. (150) atribuie un rol deosebit structurii spațiale a moleculei drogului.

Modul cum aceste diferite substanțe toxice interferează sinteza enzimei direct sau prin influențarea formării acizilor nucleici ca să ducă în final la creșterea AAL-sintetazei a dat naștere iarăși la diverse interpretări :

1. Inhibarea unui represor fiziologic

Sinteza unei enzime-proteine este determinată genetic de *gena de structură* denumită și cistron, care poartă informația felului în care vor fi aranjați aminoacizii pentru a construi laturile polipeptidice.

Informația genetică care determină structura unei enzime-proteine este transmisă de la acidul dezoxiribonudleic (ADN) al genei de structură (cistron) de către acidul ribonudleic mesager (ARNm).

Declanșarea sintezei este sub dependența unei alte gene, denumită *gena operatorie* și care aparține aceluiași cistron.

Aceste două gene — gena structurală și gena operatorie — formează un sistem denumit operon.

Sistemul operon mai conține încă o genă, denumită *gena de reglare*, care dirijează funcționalitatea genelor structurale.

Această genă de reglare acționează prin producerea unui *represor* (frenator) care are capacitatea de a bloca reversibil efectul genei operatorii.

Blocarea acțiunii genei operatorii suprimă sau reduce sinteza ARNmesager. În acest caz, informația de la gena structurală nu mai poate fi transmisă, ceea ce are drept rezultat sistarea sau reducerea sintezei enzimei.

Represorul, la rîndul său, este format dintr-un aporepresor (o proteină) și un corepresor (efector). El poate intra în interacțiune cu o serie de substanțe chimice cu moleculă mică, denumite *efectori de represie*, care au capacitatea să-i modifice efectul de reprimare.

Efectorii de represie pot fi pozitivi, cînd măresc acțiunea de represie a frenatorului, sau negativi, atunci cînd suprimă acțiunea de represie a acestuia.

Granick (48), inspirat de concepțiile lui J. Monod și F. Jacob (151) asupra sintezei proteinelor și pe baza lucrărilor personale, deduce că reglarea cantitativă a porfirinogenezei este determinată genetic.

După un lung șir de experiențe el ajunge la concluzia că în procesul de biosinteză a porfirinelor hemul este corepresorul.

În această calitate el controlează sinteza ARNmesager, care transmite informația genetică pentru construcția enzi-

mei AAL-sintetaza, enzimă care menţine porfirogeneza în limite fiziologice.

În porfiria experimentală, substanţele inductoare (efectori de represie negativi) iau, prin competiţie, locul hemului (corepresorului) în molecula represorului, care, astfel modificat structural, îşi pierde capacitatea de a bloca acţiunea genei operatorii.

Aceasta la rîndul ei, eliberîndu-se de controlul fiziologic, duce la neoformarea rapidă şi cantitativă a enzimei AAL-sintetaza şi, prin ea, la sporirea porfirinogenezei (48, 152).

2. Inhibiţia alosterică

Neuberger (153), pe baza datelor culese din reglarea producerii de enzime la microorganisme, emite ipoteza că, în afara mecanismului represor descris de Granick, această reglare se mai poate face şi printr-un fenomen mai subtil, denumit *inhibiţie alosterică* sau *activare.*

Alosterismul este un sistem de control al metabolismului celular, constînd în interacţiunea dintre: enzime, substratul pe care acţionează acestea şi compuşii cu moleculă mică ce pot activa sau inhiba acţiunea acestor enzime (154, 155, 382).

Modul cum se produce activarea sau inhibarea unei enzime alosterice (efect alosteric) de către un metabolit cu greutate moleculară mică (efector alosteric) este în bună parte cunoscut.

Se consideră că o enzimă (sau o proteină) are în structura sa două zone receptoare distincte : una denumită *centrul activ,* pe care se fixează substratul asupra căruia acţionează enzima respectivă, şi o alta denumită *centrul alosteric,* de care se leagă specific şi reversibil efectorul alosteric (compusul cu moleculă mică).

Acest efector produce modificări reversibile în constituţia enzimei, denumite *tranziţii alosterice,* modificări care influenţează centrul activ fie crescînd, fie scăzînd afinitatea lui faţă de substrat, ceea ce se traduce, în final, prin activarea sau inhibarea activităţii enzimatice asupra substratului, modificînd deci cinetica reacţiei dintre aceste două componente.

Fenomenul de inhibiţie alosterică joacă un rol deosebit în mecanismele de *feed-back inhibition* (156).

3. Alterarea sistemului energeticoformator din mitocondrii

Labbe (31), pe speculaţii teoretice, presupune că metabolismul anormal al porfirinelor poate fi legat de inhibiţia exercitată de către drogurile generatoare de porfirie asupra sistemului furnizor de energie din mitocondrii.

Scanned with OKEN Scanner

Inhibarea sistemului se face prin deprimarea de către toxic a acţiunii *NADH-oxidazei*, ceea ce împiedică oxidarea nicotin-amido-adenindinucleotidului redus (NADH) în nicotin-amidă-adenindinucleotid oxidat (NAD).

Leziunea biochimică

În această condiţie de creştere *de novo* a AAL-sintetazei sub acţiunea drogurilor care induc porfiria experimentală, s-a căutat să se descifreze şi locul unde se produce blocajul în lanţul biosintezei pirolilor, în funcţie de care apar diversele perturbări biologice la animalele de experienţă.

Inspiraţi de datele obţinute prin inducerea experimentală de porfirie, un mare număr de autori au căutat să aprofundeze mecanismele intime de producere a acestora.

Astfel, Tschudy şi colab. (157), experimentînd pe şoareci de aceeaşi greutate — din care un lot-martor şi alt lot tratat cu AIA —, ajung la concluzia că în porfiria experimentală ar fi posibile mai multe leziuni biochimice parţiale sau complete, care acţionează separat sau cuplat şi la niveluri diferite.

Ei găsesc posibilitatea existenţei a patru blocuri :

Blocul I — situat în drumul porfobilinogen → uroporfirinogen — are ca rezultat că opreşte, total sau în parte, mersul reacţiilor către porfirinogeni şi duce la creşterea PBG şi AAL, care apar în cantităţi apreciabile în urină.

Blocul II ar exista la răsorucea metabolismului acidului δ-aminolevulinic, pe care l-ar îndrepta numai către formarea de PBG, împiedicînd ca o parte din el să ia drumul şi către formarea de aldehidă cetoglutarică.

Posibilitatea ca AAL să fie transformat şi în aldehidă cetoglutarică a fost demonstrată de Shemin şi colab. (28). Reacţia este catalizată de o transaminază, pe care Kowalski a reuşit s-o descopere în ţesuturile mamiferelor.

Aldehida cetoglutarică rezultată pe această cale pătrunde în ciclul Krebs, unde, sub acţiunea enzimei *α-cetoglutarat-dehidrogenază* (α-cetoglutaroxidaza), suferă o decarboxilare oxidativă şi este transformată în succinil-CoA.

Scanned with OKEN Scanner

Această reacție este ireversibilă și cere, pe lîngă enzimă, prezența de TPP (tiaminpirofosfat), acid lipoic, coenzima A și NAD (nicotin-amidadenindinucleotid).

Transformarea AAL în succinat a mai fost demonstrată și de Nemeth și colab. (158). Administrînd la șoareci AAL marcat cu C^{14} în pozițiile 1 și 4, cărora li s-a administrat și malonat pentru a împiedica întrebuințarea de către organism a succinatului, a dus la apariția în urină de succinat cu C^{14} în pozițiile 1 și 4.

Prezența unui bloc la acest nivel împiedică ca AAL să-și urmeze drumul și către formarea de α-cetoglutarat, de unde rezultă o creștere masivă atît de AAL, cît și de PBG.

Blocul III ar fi situat, după autorii sus-citați (157), în calea utilizării succinil-CoA către formarea de fumarat pe calea ciclului acizilor tricarboxilici.

În această situație se produce creșterea succinil-CoA, unul din precursorii porfirinelor și implicit creșterea acestora.

Blocul IV s-ar găsi plasat în drumul metabolic al glicinei, împiedicînd transformarea acesteia în CO_2, serine, purine, proteine etc.

Acest blocaj duce la creșterea nivelului glicinei, permițînd astfel o mai largă utilizare a ei în direcția sintezei pirolilor.

Administrarea de glicină la porfirinici provoacă o creștere ridicată a excreției porfobilinogenului (159), iar embrionii de pui tratați cu sedormid prezintă o diminuare a sintezei acidului uric (160).

S-a demonstrat că, în unele cazuri de porfirie umană, convertirea glicinei la serine se face defectuos (133), iar oxidarea αC^{14} al glicinei la CO_2 este mult diminuată în ficatul animalelor cu porfirie experimentală indusă de acetamidă, hexaclorbenzen și DDC (136).

Rimington și colab. (133) au mai postulat că în porfiria experimentală indusă de sedormid sau acetamidă s-ar produce un metabolism preferențial către ciclul glicină → → succinil-CoA → acid δ-aminolevulinic pe seama ciclului glicină → acetil-CoA → aminoacetonă. Din aceasta rezultă o creștere sporită a sintezei de acid δ-aminolevulinic → → porfobilinogen → porfirinogeni.

Scanned with OKEN Scanner

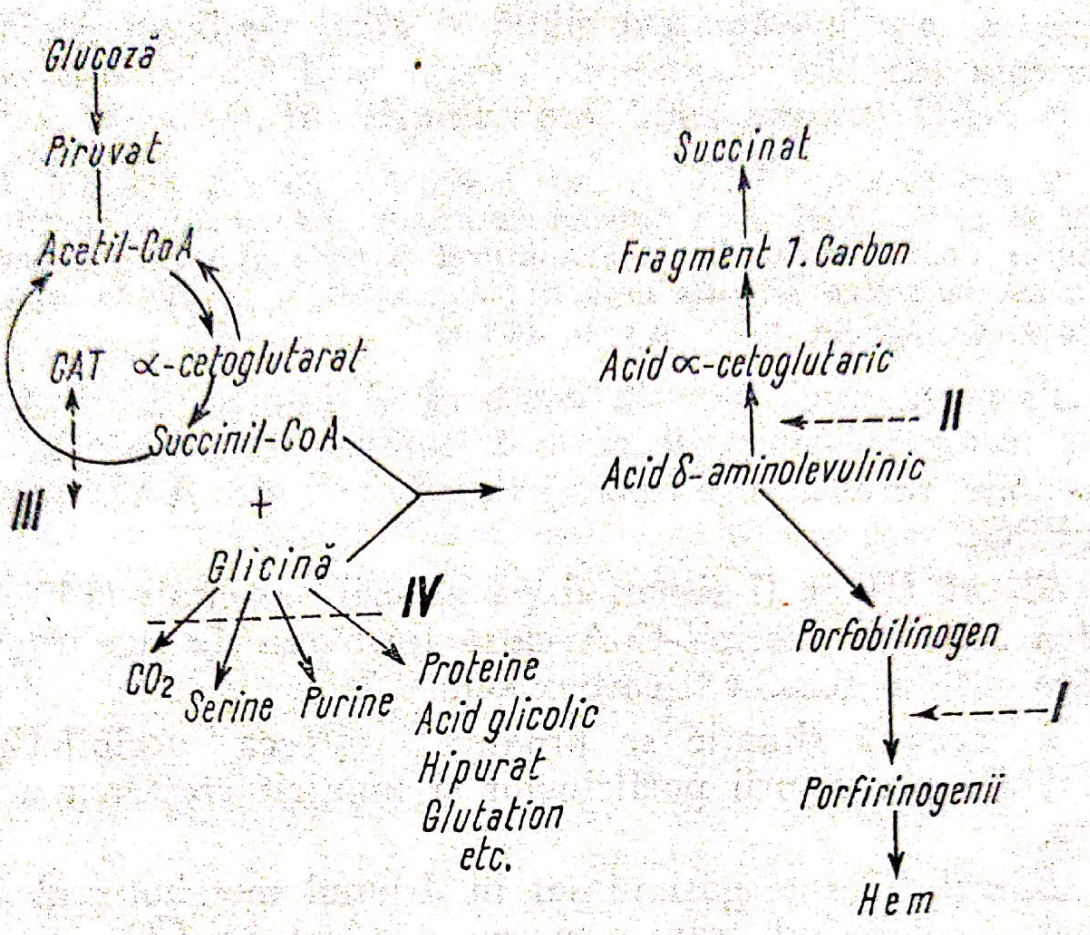


Fig. 23. — Leziunile biochimice în porfiria experimentală (Tschudy)

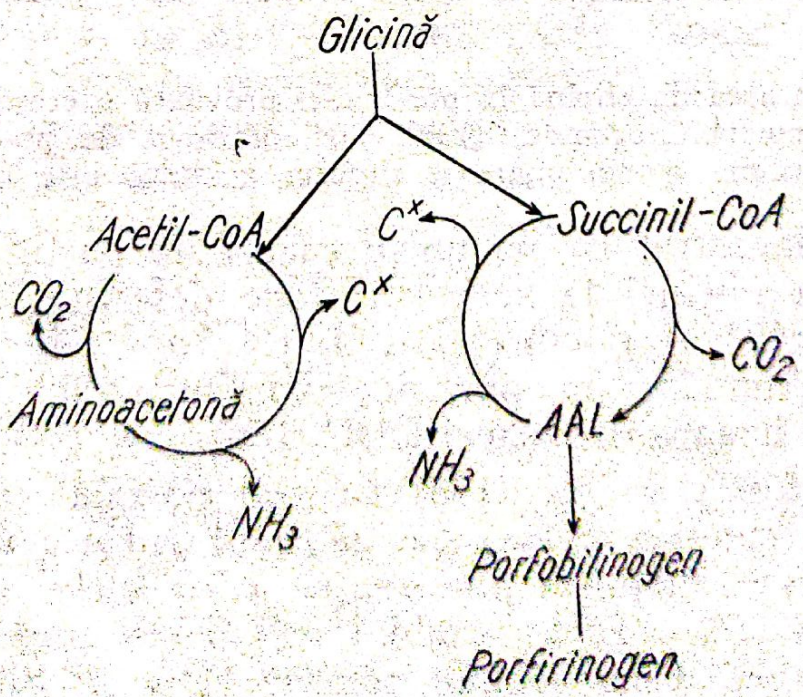


Fig. 24. — Leziunea biochimică în porfiria experimentală (Rimington)

Deşi s-au putut acumula observaţii multiple atît din cercetările pe animale, cît şi din trista întîmplare pe care a oferit-o intoxicaţia accidentală cu hexaclorbenzen în Turcia, totuşi datele culese nu au condus decît în mică măsură la posibilitatea ca ele să fie extrapolate în patologia umană.

Necunoscutul domină încă în multe din manifestările clinice şi în special în mecanismele de producere a porfiriei umane.

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA a II-a

Clinica porfiriilor

CAPITOLUL 1

Considerații nosologice, terminologia și clasificarea porfiriilor

În primele decenii ale secolului, literatura medicală înmagazinase deja un număr impontant de fapte cu privire la tulburările metabolismului pirollilor. Nevoia sistematizării lor, pentru a avea o vedere unitară asupra fenomenului morbid, se resimțea.

De-a lungul anilor au apărut mai multe clasificări ale porfiriilor, reflectînd criteriile care au stat la baza lor și deci și măsura în care boala a fost cunoscută la diferitele etape.

Inițial, elementul dominant al clasificării l-a constituit aspectul pur clinic al bolii, cu formele sale variate. Pe măsură ce s-au înregistrat progrese în elucidarea cauzelor intime ale procesului morbid, mecanismele patogenetice și-au lăsat amprenta tot mai evident în gîndirea de la baza acestor sistematizări.

Prima clasificare a lui Günther (259) (1922) și apoi aceea a lui Waldenström în 1937 (228) se sprijineau numai pe elemente clinice. Primul autor deosebea o formă congenitală, una acută și, în fine, o formă cronică a porfiriei. Al doilea folosea aceeași grupare, înlocuind însă termenul de „cronic" prin acela de *cutanea tarda*, iar în cadrul porfiriei acute, după cum precumpăneau unele simptome sau altele, distingea o formă abdominală, nervoasă, combinată și una latentă.

Mai tîrziu, lucrările lui Schmid şi Schwartz (260) au relevat diferenţele semnificative de porfirină şi porfobilinogen conţinute de ficat şi măduva osoasă în diferitele forme ale afecţiunii.

În felul acesta s-a lămurit că tipul congenital după clasificarea lui Günther este eritropoietic la baza sa, în timp ce formele acută şi cronică recunosc o origine hepatică.

Lucrarea de mai sus a determinat o clasificare combinată, care întruneşte criterii de bază histobiochimice, alături de criterii clinice, pe care Watson (1951) o prezintă în felul următor :

I. Porfiria eritropoietică (congenitală Günther)
II. Porfiria hepatică
   A) Acută intermitentă
   B) *Cutanea tarda*
   C) Mixtă sau combinată
   D) Latentă

În general, s-a căzut de acord asupra acestei subdiviziuni primare, în porfiria eritropoietică şi hepatică. Waldenström însă nu a acceptat ipoteza că porfiria acută reprezintă o tulburare a funcţiei hepatice, ci ideea că tulburarea apare în toate celulele ţesuturilor în care se sintetizează hemul. Acestui punct de vedere i se opune însă o obiecţiune majoră, după care nu există nici o dovadă a sintezei anormale a hemului în măduvă sau o hiperproducţie de porfobilinogen în afara ficatului. Teza este susţinută de lucrările lui Goldberg (127), care a demonstrat că în porfiria experimentală porfobilinogenul este sintetizat în ficat şi chiar depozitat aici.

Subdiviziunea grupei hepatice, din punct de vedere clinic, apare de asemenea ca satisfăcătoare. Problema principală rămîne aceea a interrelaţiei sau a independenţei genetice a acestor forme. Schmid, Schwartz şi Watson (198) au citat cazuri individuale sau ale unor familii care au prezentat ambele manifestări — cutanate (forma cronică — Günther) şi acute. Au fost citate cazurile unor pacienţi la care cele două tipuri de manifestări au apărut separat şi alternativ. La un pacient căruia i s-au efectuat două biopsii hepatice la un interval mai mare de un an, conţinutul hepatic de porfobilinogen a variat în mod remarcabil, fiind crescut în perioada manifestărilor acute fără simptome

Scanned with OKEN Scanner

fotodinamice şi, invers, scăzut în perioada manifestărilor cutanate.

G. Dean (261), efectuînd studii îndelungate asupra bolii în rîndul populaţiei din Africa de Sud, a remarcat în mod curent forme mixte de porfirie în sînul aceleiaşi familii sau la un acelaşi individ. El a arătat că forma acută este îndeobşte mai obişnuită la femei, la bărbaţi întîlnindu-se mai frecvent forma cutanată. Fenomenul trebuie considerat valabil şi pentru gemenii din aceeaşi familie. Dean şi Barnes, reconstituind şase generaţii de bolnavi porfirinici, descendenţi ai unui individ de origine olandeză stabilit în Africa de Sud, au putut constata că şi în cadrul acestui arbore genealogic preponderenţa manifestărilor — acute şi cutanate — păstrează particularităţile de sex de mai sus.

În ciuda acestor fapte de observaţie temeinică, în literatură au fost semnalate aspecte cu totul contrarii.

Astfel, Waldenström (228, 219) a stabilit că în Suedia forma acută a porfiriei este o entitate bine delimitată, niciodată cu elemente mixte, acelaşi lucru fiind valabil şi pentru forma cutanată, care apare ca o formă „pură" şi de altfel foarte rară.

Cu toate acestea, With (165) a comunicat cazuri mixte de porfirie în Danemarca şi însuşi Waldenström într-o monografie a sa din anul 1937, atrage atenţia pentru prima dată în literatura scandinavă, asupra unor cazuri de acest tip.

Dean şi Barnes (210), efectuînd un studiu comparativ asupra familiilor suedeze afectate de porfiria acută şi cercetînd datele materialului sud-african, conchid în baza datelor clinice şi biochimice, că cele două tipuri de porfirie (suedez şi sud-african) sînt din punct de vedere genetic distincte. Ei au enunţat caracterul genetic dominant, nelegat de sex, al acestor forme a bolii.

Redăm mai jos terminologia şi criteriile folosite de Waldenström şi Dean-Barnes pentru deosebirea porfiriei suedeze de cea sud-africană (ereditară) (vezi p. 84).

Autorii, studiind forma sud-africană comparativ cu cea suedeză în perioade diferite ale evoluţiei lor, au ajuns la următoarele constatări:

În timp ce excreţia de porfobilinogen şi porfirină în urină revine la normal în timpul remisiunilor în Africa

Scanned with OKEN Scanner

1. *Tipul observat la familiile sud-africane*

	Denumirea	*Criterii biochimice*
Waldenström	*Porphyria cutanea tarda hereditaria* (Protocoproporfiria)	— *În remisiune :* · Valori normale ale porfobilinogenului · Porfirine urinare normale · Creşterea marcată a coproporfirinei şi protoporfirinei în fecale
Dean-Barnes	*Porphyria variegata*	— *În atac :* · Valori crescute ale porfobilinogenului · Porfirină urinară crescută

2. *Tipul observat la familiile suedeze*

Waldenström	Porfiria acută intermitentă	— Persistenţa porfobilinogenului în urină
Dean-Barnes	Porfiria acută intermitentă	— Valori scăzute ale porfirinei în fecale, în perioada de remisiune

de Sud, menţinîndu-se la valori crescute la cazurile din Suedia, Waldenström a menţionat, în repetate rînduri, la pacienţii suedezi, cazuri în care porfobilinogenul a scăzut la valori normale în urină în perioadele de remisiune.

Primii autori, studiind conţinutul în coproporfirină şi protoporfirină al fecalelor bolnavilor în perioada de remisiune, au găsit o creştere uşoară a valorilor acestora pentru cazurile din Suedia, în contrast cu cele din Africa de Sud, la care eliminările pe această cale se cifrau la valori mult mai ridicate.

Faptele de observaţie prezentate au fost confirmate pe deplin de lucrările lui Rimington şi collab. (229) în Anglia. Asupra naturii genetice diferite a porfiriei acute din cele două zone geografice s-au fixat atît Dean-Barnes, cît şi Waldenström.

Pentru vechea formă cronică a porfiriei, din clasificarea lui Günther, denumirea ulterioară de *cutanea tarda*, impusă de Waldenström (228) şi apoi de Watson (4), nu pare prea potrivită pentru cazurile în care manifestările principale sau chiar singurele manifestări ale bolii sînt de tipul formei acute, chiar dacă alţi membri ai familiei

prezintă o formă pură cutanată a bolii. Totuşi, pentru aceste aspecte Rimington şi colab. folosesc acelaşi termen. Dean şi Barnes (113) însă au denumit cazurile de acest tip, observate de ei în Africa de Sud, *porphyria variegata,* preferînd acest termen celui de porfirie „mixtă" sau „combinată", agreat de Watson şi colab. Dacă ultimii termeni cuprind un sens clinic, fără implicaţie patogenetică, temeinicia lor devine îndoielnică.

O altă problemă importantă o constituie, de asemenea, întrebarea dacă toate cazurile de porfirie cutanată hepatică reprezintă aceeaşi boală în sensul originar al lui Waldenström (228). După opinia lui Watson nu ar fi cazul, ci este vorba de cel puţin două grupe distincte: prima grupă îşi manchează debutul în anii copilăriei sau în tinereţe, asemănîndu-se în privinţa aceasta cu porfiria eritropoietică. În majoritatea cazurilor, atacul iniţial are loc în a treia decadă a vieţii; a doua grupă este alcătuită din cazurile cu atac iniţial tardiv, de cele mai multe ori în decada a şasea a vieţii sau mai tîrziu, şi numai în cazuri excepţionale mai devreme de decada a cincea şi fără incidenţă familială.

Majoritatea bolnavilor din această categorie o constituie alcoolicii cronici, prezentînd deseori degenerescenţă grasă a ficatului sau ciroză de tip Laënnec. Porfiria cutanată a negrilor Bantu din Africa de Sud, pentru care nu s-au putut incrimina factori genetici, este asociată de obicei cu malnutriţia şi adeseori cu ciroza hepatică.

Diferenţa în timp a debutului, ca şi unele diferenţe de ordin biochimic în cadrul formei iniţiale *cutanea tarda,* au făcut ca Waldenström (1957) să resimtă nevoia subîmpărţirii acestei forme în : a) *porphyria cutanea tarda hereditaria* sau protocoproporfiria şi b) *porphyria cutanea tarda simptomatica.* Denumirea de *porphyria cutanea tarda* pare foarte potrivită pentru grupa a doua, datorită caracterului tardiv al atacului şi a importanţei minore a porfiriei faţă de ponderea manifestărilor cutanate. Pe de altă parte, debutul precoce, chiar în copilărie, şi predominanţa manifestărilor acute sau, pur şi simplu, prezenţa integrală numai a acestora fac ca denumirea de *porphyria cutanea tarda* să fie neadecvată pentru prima grupă.

Scanned with OKEN Scanner

Noţiunea de „protocoproporfirie" s-a bazat pe concepţia după care tulburarea fundamentală în această formă a bolii rezidă în producţia hepatică a unei cantităţi mari de protoporfirină şi coproporfirină, fără ca uroporfirina să fie excesivă şi fără porfobilinogen evidenţiabil în cantităţi crescute în urină; după instalarea insuficienţei hepatice, concomitent cu creşterea lor în urină, protoporfirinele din fecale şi coproporfirinele descresc.

În esenţă aceasta este concepţia „reciprocităţii" a lui Rimington (229), care, după părerea lui Watson, este mai degrabă un criteriu relativ al subdiviziunii grupei.

După cum s-a mai arătat, unii pacienţi cu porfirie acută în perioada de remisiune prezintă valori ale porfirinei la fel de mari ca acelea observate la unii pacienţi cu forme cutanate hepatice sau mixte. Acest lucru este mai cu seamă adevărat în privinţa uroporfirinei din fecale, fapt care, după Watson, este decisiv în tranşarea diagnosticului. Denumirea de „protocoproporfirie" întrebuinţat de Waldenström implică lipsa uroporfirinei în fecale, cu o creştere tranzitorie a sa în urină în timpul recăderilor acute. Cu toate acestea, Watson găseşte la aceşti bolnavi, în perioadele de remisiune, o creştere semnificativă a eliminării uroporfirinelor sau a substanţelor de tip uroporfirină, atît prin urină, cît şi prin fecale. Excepţiile sînt foarte rare, îmbrăcînd forma coproporfirinuriei idiopatice asimptomatice sau a coproporfiriei, care încă nu poate fi clasificată cu temei; Waldenström a inclus-o în categoria *porphyria cutanea tarda hereditaria* sau „protocoproporfiria". Termenul de *porphyria cutanea tarda simptomatica* exprimă mai degrabă o tulburare dobîndită, decît una genetică. Aceasta vine în concordanţă cu constatarea alcoolismului cronic sau a cirozei hepatice la aceşti bolnavi.

Heikel, Lockwood şi Rimington au sugerat că tulburarea de bază ar putea fi o simplă „scăpare" a corpilor intermediari porfirinici, utilizaţi în mod obişnuit la sinteza hemului.

Ipoteza unei naturi dobîndite sau simptomatice a categoriei *porphyria cutanea tarda*, susţinută de faptele de observaţie de mai sus şi care sînt greu de contestat, nu poate constitui totuşi o explicaţie unanim valabilă. Se naş-

Scanned with OKEN Scanner

te, de exemplu, întrebarea dacă boala este dobîndită sau simptomatică, de ce ea este atît de rară în rîndul pacienţilor cu alcoolism cronic şi în special al celor cu ciroză? Aceeaşi întrebare s-ar putea pune şi pentru boala Hodgkin, reticuloendotelioză, carcinomatoză şi alte boli în care metabolismul porfirinelor este profund tulburat.

Termenul de „simptomatica", acordat de Waldenström cazului interesant de hepatom cu porfirie care a retrocedat după extirparea chirurgicală a tumorii (Tio şi colab., 262), pare cît se poate de potrivit, dar porfiria în această situaţie este greu de explicat. Se pare că un factor constituţional particular nu poate fi nesocotit total în cazurile de acest fel.

Descrierea de pînă acum a dezbaterilor suscitate în timp de dorinţa întocmirii unei clasificări cît mai complete şi fundamentate ştiinţific permite înţelegerea faptului că nici una dintre clasificările porfirinelor de pînă acum nu este la adăpost de critică şi că, în prezent, o tentativă de sistematizare rigidă, precisă este sortită eşecului. Un număr însemnat de fapte de observaţie sînt „inclasabile" sau cel puţin diferit etichetate şi clasate de la un autor la altul, iar cunoaşterea tot mai aprofundată, dar nu totală, a substratului bolii ar putea să nască dificultăţi tot mai mari în calea sistematizării formelor de porfirie.

Rezumînd faptele, trebuie arătat că diverse aspecte geografice ale bolii au fost individualizate (porfiria acută suedeză, *porphyria variegata* sud-africană, protocoproporfiria suedeză), ca şi unele forme etnice (coexistenţa unei porfirii cutanate la negrii Bantu şi porfiria mixtă la populaţia albă a Africii de Sud), pentru care importanţa factorului genetic sau dobîndit este variabilă, iar tulburările biologice nu tocmai identice. Apariţia în Turcia a unei epidemii de porfirie declanşată de hexaclorbenzen readuce în actualitate noţiunea de *inborn error of metabolism*, admisă de Garrod (263). Unii autori (Midana, 264) au fost cîştigaţi de ideea clasificării porfirinelor după natura lor genetică sau negenetică, fapt care este uşor de realizat atunci cînd intră în discuţie formele individualizate cel mai de mult (boala Günther, porfiria acută intermitentă),

dar care devine practic imposibil în cazul porfiriilor cutanate zise tardive. Consultînd numai literatura ultimului deceniu și exclusiv lucrările de bază, se găsesc opt clasificări (Watson, 1960; Goldberg și Rimington, 1962; Eales, 1963; Gajdos, 1963; Midana, 1963; Tschudy, 1965; Roman, 1965; Gajdos, 1967).

Prezentăm mai jos un tabel cuprinzînd cîteva din clasificările care s-au propus de la Günther încoace.

Clasificarea porfiriilor

Günther (1922)	Waldenström (1937)	Watson (1951)
P. congenitală	P. congenitală	P. eritropoietică P. — congenitală (Günther)
P. acută	P. acută : — Forma abdominală — Forma nervoasă — Forma combinată — Forma latentă	P. hepatică : — P. acută intermitentă — P. cutanată tardivă — P. mixtă — Forme latente
P. cronică P. toxică	*P. cutanea tarda*	

Waldenström (1957)	Rimington și Goldberg (1962)
P. eritropoietică — P. congenitală (Günther)	P. congenitală eritropoietică
P. hepatică : P. acută intermitentă	P. hepatică : — P. acută intermitentă
— *P. cutanea tarda hereditaria*	— P. acută intermitentă : + Forma cutanată tardivă Waldenström
— *P. cutanea tarda simptomatica* + Alcoolism + Denutriție (Bantu) + Tumori hepatice	+ Forma mixtă + Forma variegata (Africa de Sud) + Forma cutanată tardivă a etilicilor + Forma datorită subalimentației (Bantu)
P. mixte	+ Forma toxică (hexaclorobenzen)
—	

Scanned with OKEN Scanner

Gajdos (1963)	Tschudy (1965)	Gajdos (1967)
1. P. eritropoietică : + P. eritropoietică congenitală + Protoporfirie eritropoietică 2. P. hepatică : + P. acută intermitentă + P. variegata sau mixtă + P. cutanate : — Tip ereditar — Tip cu predispoziţii genetice posibile (alcool) — Tip dobîndit după hexaclorobenzen	1. P. eritropoietică : + P. eritropoietică congenitală + Protoporfirie eritropoietică 2. P. hepatică : + P. acută intermitentă — Manifestă — Latentă + P. variegata sau mixtă (P. sud.-africană, PCT ereditară protocoproporfirina) : — Cutanată izolalată — Acută izolată — Combinată — Latentă + P. simptomatică (PCT simptomatică) : — Asociată alcoolismului, unei boli hepatice, boli de sistem datorită medicamentelor ; — provocată de tumoare hepatică sau hexaclorobenzen	1. P. eritropoietică : + P. eritropoietică congenitală + Protoporfirie eritropoietică 2. P. hepatică : + P. intermitentă acută + P. cutanată a adultului + P. mixtă sau variegata + Coproporfirie ereditară

Fig. 25. — Clasificarea porfiriilor

Conturul nosologic al porfiriilor eritropoietice este destul de net: sînt afecţiuni în cadrul cărora formarea anormală de porfirină are loc în măduvă la nivelul nucleilor unor eritroblaşti imaturi, fluorescenţi la lumina Wood. După cum rezultă din schema de mai sus, din grupa lor fac parte porfiria eritropoietică congenitală (boala Günther), proto- şi coproporfiria eritropoietică.

Scanned with OKEN Scanner

Porfiriile hepatice înglobează toate celelalte tipuri la care măduva osoasă este normală, dar porfirinele și precursorii lor se găsesc în cantități importante în ficat — organ ale cărui teste funcționale pot fi alterate și structura histologică modificată. Cadrul porfiriilor hepatice este acela unde criteriile distinctive ale diferitelor forme sînt cele mai relative: între porfiria acută intermitentă și porfiria cutanată din grupa „mixtă" sau variegata, autorii francezi au observat o serie de forme intermediare, cu toate modalitățile de asociere semiologică, evolutivă sau biochimică. Brunsting (265) a descris la componenții unei aceleiași familii, asocieri ale porfiriei cutanate tardive cu porfiria intermitentă acută, forma manifestă sau latentă. Dean și Barnes au găsit într-o familie de porfirinici, formată din 60 de persoane, toate tipurile izolate sau combinate ale bolii.

Porfiria „variegata" din Africa de Sud, după cum s-a mai arătat, păstrează unele particularități semiotice după sex; or, este logic să se creadă că tara genetică la membrii unei aceleiași familii este comună. Șirul exemplelor după care porfiriile hepatice, în ciuda unei clasificări ample a lor, nu-și găsesc eticheta în toate cazurile date, ar putea fi extrem de lung. S-ar părea deci că porfiriile umane trebuie reduse la două afecțiuni distincte — formele eritropoietice și formele hepatice —, căci „diferitele manifestări ale porfiriilor hepatice provin dintr-o singură anomalie metabolică" (Watson).

Această distincție între porfiriile eritropoietice și hepatice, acceptată de toți autorii, a fost contrariată de unele cazuri deconcertante, dar nu-i mai puțin adevărat că și foarte rare:

— într-un caz de porfirie cutanată tardivă, semnalat de Bariéty și Gajdos (266), măduva osoasă conținea cantități importante de uroporfirină; un caz identic a recunoscut și Paul (267);

— în cîteva cazuri de porfirie eritropoietică s-au descris dureri acute abdominale (Guimares, Teodorescu), cu eliminare de porfobilinogen și cu fluorescența țesutului hepatic (Scolari, 268);

— leziunile cutanate din porfiria eritropoietică congenitală (boala Günther) sînt identice cu cele ale porfiriei

Scanned with OKEN Scanner

cutanate tarda; de altfel, două din observaţiile din publicaţia princeps a lui Bolgert, din 1953, au fost raportate înainte ca forme de boală Günther cu manifestare tardivă;

— în protoporfiria eritropoietică, sediul tulburărilor metabolice este dublu — hepatic şi medular (Porter, 204);

— Haeger şi Aronsen (215) au semnalat, în cadrul unei familii, asocierea protoporfiriei eritropoietice cu porfiria cutanată tardivă sau cu porfiria acută intermitentă;

— în sfîrşit, este interesant de arătat că, prin administrarea acidului adenozin-5-monofosfonic, s-au obţinut rezultate mulţumitoare atît în boala Günther, cît şi în protoporfiria eritropoietică, porfiria acută intermitentă sau porfiria cutanată tardivă şi chiar în intoxicaţia saturnină.

Cu aceste menţiuni se încheie capitolul consacrat sistematizării variatelor forme ale porfiriilor, subliniind că aceasta rămîne încă o problemă deschisă.

Întrucît în literatura mondială de specialitate din ultimii ani au apărut date noi cu privire la variatele forme clinice ale porfiriilor, necuprinse în clasificările anterioare, pentru descrierea clinicii porfiriilor folosim următoarea schemă:

Porfiria eritropoietică

1. Porfiria congenitală eritropoietică recesivă (boala Günther)
2. Protoporfiria eritropoietică (Magnus)
3. Coproporfiria eritropoietică (Heilmeyer)
4. Porfiria eritropoietică lentă (Stich)

Porfiria hepatică

1. Porfiria acută intermitentă :
   a) Forma manifestă
   b) Forma latentă
2. Porfiria cutanată tardivă ereditară
3. Porfiria cutanată tardivă simptomatică
4. Porfiria variegata (mixtă)
5. Coproporfiria ereditară

Porfirii secundare

a) În diverse boli
b) Toxice (Pb ; hexaclorbenzen)

Fig. 26

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2

Porfiria eritropoietică (recesivă)

În cadrul acestei grupe se disting, alături de *boala Günther*, alte trei forme clinice ale tulburării metabolismului pirolilor — tipul eritropoietic —, toate descrise recent:

— Protoporfiria eritropoietică (Magnus)
— Coproporfiria eritropoietică (Heilmeyer)
— Porfiria eritropoietică lentă (W. Stich, 1968)

1. Porfiria eritropoietică congenitală (Günther)

Incidență. Boala trece drept una dintre cele mai rare din întreaga patologie umană. Schmid, cercetînd toată literatura de specialitate, în 1955, raporta numai 35 de cazuri indiscutabile; astăzi numărul cazurilor diagnosticate corect se cifrează la aproximativ 50, existînd garanția eliminării confuziilor care se făceau mai ușor în trecut cu porfiria cutanată zisă a adultului, care poate să apară foarte precoce (191).

Boala nu prezintă o înclinație către un sex sau altul, poate afară de o ușoară tendință de interesare mai frecventă a sexului feminin (56%, după Schmid) (187, 188, 189, 190, 139).

Simptomatologie. Boala este decelată în primele zile de viață ale copilului, cînd mama observă pete roșii-brune

pe lenjerie, datorită urinilor modificate. De foarte timpuriu îşi fac apariţia şi celelalte semne care vor alcătui tabloul clasic al bolii, descris pentru prima dată în literatură de Günther (192, 193).

Fotosensibilitatea cutanată, semn cardinal şi cu apariţie precoce, uneori la cîteva zile de la naştere, are ca sediu regiunile tegumentare expuse la acţiunea luminii solare. Acest fapt îi împiedică pe bolnavi să părăsească casa în timpul zilei, în special în zilele însorite.

Este dovedit că această fotosensibilitate este provocată de prezenţa porfirinelor, în special a uroporfirinei izomer I şi, în mai mică măsură, a coproporfirinei tip I, care se depun în cantităţi excesive în celulele straturilor pielii şi în fluidele extracelulare (102, 103).

Efectul fotosensibilizant este indus de energia radiantă, de o anumită lungime de undă, durată şi intensitate, care, în afară de faptul că activează moleculele de uroporfirină I stocate în piele, catalizează formarea unor cantităţi noi de substanţă, pe seama precursorilor (98, 99, 194).

Sensibilitatea excesivă la lumină are ca urmare producerea unor leziuni cutanate grave.

Acestea, în mod fatal, au ca sediu părţile neacoperite ale feţei şi mîinilor şi, fără a fi mortale, capătă o gravitate deosebită prin faptul că sînt mutilante (cazul Pétry descris de Günther în 1936; Schumm, Borst şi Königsdörfer, în 1929) (195). Leziunile elementare sînt polimorfe, plecînd de la un simplu *eritem, bule, microchisturi,* pînă la *pustule, ulceraţii,* urmate de *cicatrice cheloide* şi de mutilarea extremităţilor degetelor, urechilor şi nasului, realizînd un impresionant aspect hansenian.

Acest tablou este completat de apariţia unei *pigmentaţii,* intensă adeseori, coloraţia brună a unghiilor, leziuni de tipul keratitei şi iritei secundare bulelor corneene.

Este de menţionat că tempenatura uşor crescută sau traumatismele de intensitate mică pot induce aceste leziuni în teritoriile cutanate expuse (196, 197).

Aspecte de fotodermatoză de tipul celei descrise mai sus sînt întîlnite, în practica veterinară, la porcii albi hrăniţi cu nutreţ colorat cu eozină sau la oile albe hrănite cu o plantă denumită *Tribulus,* din a cărei clorofilă se sintetizează în stomac o porfirină fluorescentă — *Phylloerythrin* (Rimington, 1936).

Scanned with OKEN Scanner

Hipertricoza şi hirsutismul se întîlnesc frecvent; unii autori, referindu-se la natura lor, au emis ipoteza unei reacţii de apărare a organismului, în sensul unei măsuri de protecţie a tegumentelor faţă de agresiunea fotosensibilizantă a luminii.

Eritrodenţia şi oasele de culoare roşie se datoresc, probabil, adsorbţiei uroporfirinei I pe fosfatul de calciu din oase. Aceasta ar fi explicaţia fenomenului de fluorescenţă în urma expunerii la lumina lămpii Wood.

Mackey şi Garrod consideră eritrodonţia ca un element care ar putea să ateste existenţa porfiriei încă din timpul vieţii intrauterine (217).

Măduva osoasă, sub acţiunea razelor ultraviolete, capătă o fluorescenţă roşie.

Splenomegalia este un semn clinic obiectiv aproape nelipsit din tabloul porfiriei eritropoietice. Apare de multe ori încă din fragedă copilărie, pronunţîndu-se o dată cu vîrsta. Aceasta se însoţeşte, frecvent, de *anemie hemolitică,* a cărei evoluţie capătă note de agravare prin crizele de deglobulinizare (197, 201, 190).

Aceşti bolnavi nu prezintă niciodată semne abdominale sau neurologice.

Semne biologice. Boala Günther prezintă cea mai abundentă supraproducţie de porfirine dintre toate porfiriile. Urinile, totdeauna roşii sau roşii-brune, uneori cu o tentă neagră la emisie, conţin cantităţi mari de *uroporfirină,* putînd să atingă mai multe zeci de miligrame în 24 de ore, în timp ce coproporfirinele depăşesc mai multe miligrame.

S-au semnalat cazuri cu eliminări urinare de 500 mg uroporfirină; este vorba în special de *izomeri de tip I;* izomerii tip III sînt secretaţi de asemenea în exces, deşi în cantităţi nu prea mari (194, 197, 103).

În boala Günther uroporfirina nu se excretă prin urină sub formă de complex organo-metalic cu Zn, ceea ce se constată frecvent în porfiriile hepatice.

Acidul δ-aminolevulinic şi porfobilinogenul se găsesc în cantităţi normale în urină.

În sînge şi bilă se decelează cantităţi mici de uroporfirină şi coproporfirină, provenite în mare măsură de la tipul I izomer. Niciodată nu se pune în evidenţă porfobilinogen.

Scanned with OKEN Scanner

În fecale porfirinele sînt de asemenea moderat crescute.

Fiziopatogenie. Natura bolii este *congenitală,* transmiţîndu-se *recesiv, autosomal.* Absenţa formelor fruste permite deducţia că penetraţia genei patologice este completă. Părinţii şi celelalte persoane constituente ale legăturilor eredocolaterale ale bolnavului, care nu prezintă semne de afectare prin porfirie, nu înregistrează modificări patologice în excreţia porfirinelor (187, 190, 139, 197).

Din punct de vedere metabolic, boala este caracterizată de sinteza neîntreruptă şi excesivă de uroporfirină I şi coproporfirină I; în cantităţi mici, pot fi decelate în urină şi uroporfirina III, şi coproporfirina III. În fecale, la fel ca în urină, se găsesc cantităţi crescute de uroporfirină I şi coproporfirină I. Aceleaşi tipuri de porfirine (Martin, 1956) se găsesc în concentraţii mari în hematiile din torentul circulator, în măduva osoasă, ca şi în splină şi ficat (198, 199, 194).

La baza supraproducţiei de porfirine de tipul izomerului I, legată de activitatea sistemului hematopoietic, stă o tulburare metabolică care interesează mecanismul enzimatic care converteşte porfobilinogenul în uroporfirinogen. Pentru producerea acestei reacţii este necesară intervenţia enzimei denumite porfobilinogendezaminază, în prezenţa căreia se formează uroporfirinogenul I.

Acţiunea acestui ferment întrunită cu cea a celei de-a doua enzime — izomeraza porfobilinogenului — este necesară pentru obţinerea uroporfobilinogenului III, care este izomerul fiziologic. Mecanismul de conlucrare a acestor fermenţi pentru obţinerea uroporfobilinogenului III este încă neelucidat, şi anume nu s-a lămurit încă dacă hiperactivitatea porfobilinogendezaminazei sau deficitul izomerazei uroporfobilinogenului duce la formarea izomerului I, în detrimentul izomerului III. Este sigur însă că, în porfiria eritropoietică, se produce un bloc între cele două enzime, situat la nivelul izomerazei; rezultă că asupra porfobilinogenului nu va acţiona decît enzima porfobilinogendezaminază, care astfel va îndrepta reacţiile de biosinteză către formarea de urogen I (în direcţia celei de-a doua căi metabolice — calea minoră ; bloc A-A) (200).

Cercetările efectuate de Watson (1954) asupra măduvei osoase au relevat că o anumită populaţie eritrocitară şi

Scanned with OKEN Scanner

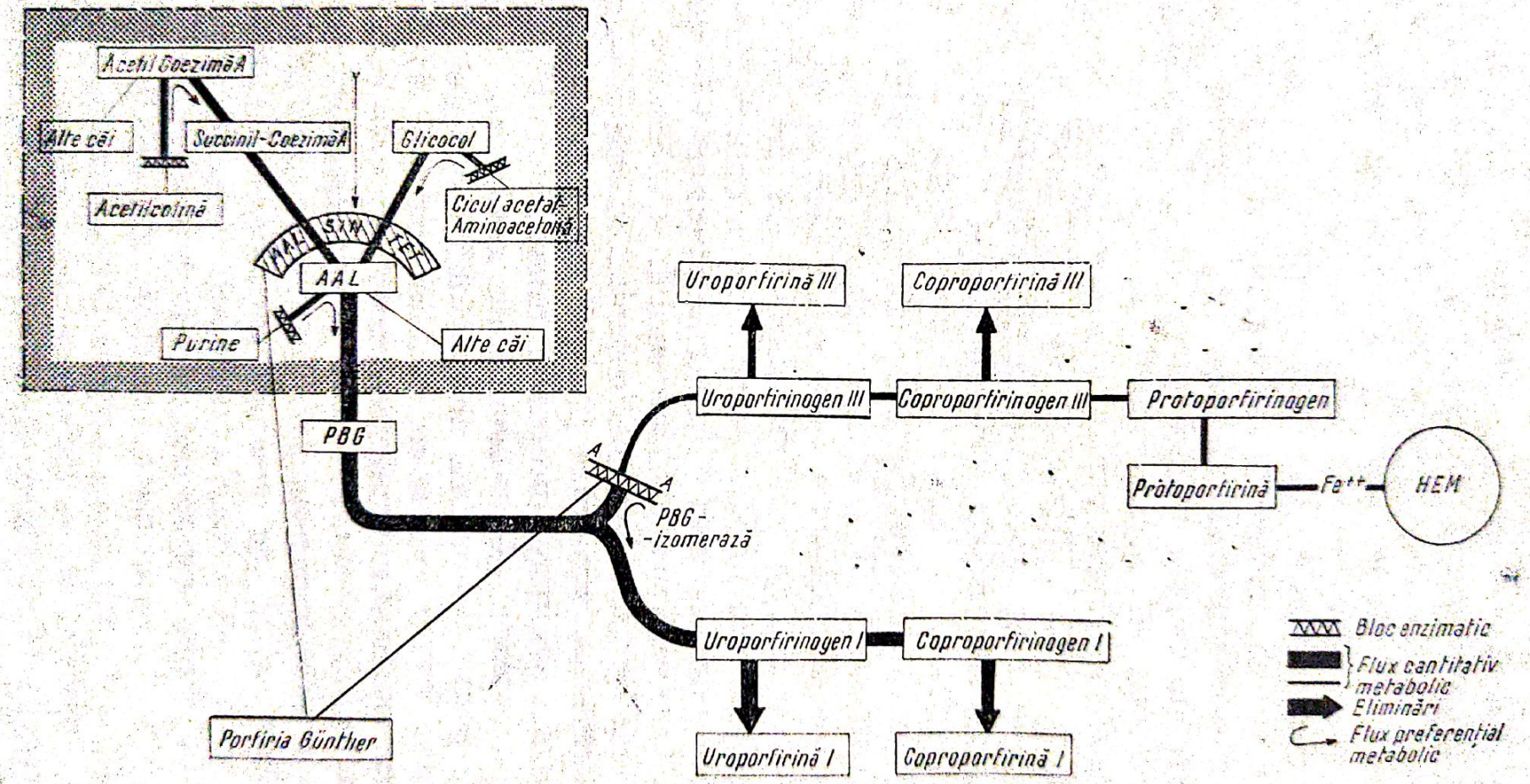


Fig. 27. — Fiziopatogenia bolii Günther

eritroblastică conține cantități importante de uroporfirină responsabilă de fluorescența care se pune în evidență și la eritrocitele din torentul circulator, a căror fragilitate se traduce prin crizele de hemoliză. Examenele histopatologice au evidențiat, de asemenea, semnele unei hiperhemolize cu aglomerare de pigment feric și de porfirină în ficat și splină, măduvă și oase (198).

Crizele de hemoliză pot apărea la orice vîrstă în boala Günther, căreia îi conferă o particularitate clinică cu un plus de gravitate față de celelalte porfirii în care nu se întîlnește hemoliză. Watson a legat atît de strîns crizele hemolitice de boala Günther, încît a considerat-o ca o hemopatie însoțită de anemie hemolitică (4).

O tulburare foarte asemănătoare s-a remarcat la porci și bovine și a fost identificată ca o porfirie ereditară care se transmite recesiv, analogă cu boala Günther (190).

Evoluție. În evoluția mai îndepărtată a bolii, un factor agravant îl constituie prezența anemiei hemolitice severe (Watson, 1954), asociată de cele mai multe ori cu splenomegalie și puseuri de hemoliză.

În ciuda caracterului ei cronic, rareori indivizii atinși de această boală depășesc media vieții; cei mai mulți dintre ei, de constituție plăpîndă, sucombă printr-o infecție intercurentă. În asemenea condiții, prognosticul bolii este sumbru (197, 201).

2. Protoporfiria eritropoietică

Afecțiunea a fost recent individualizată. Deși Kosenow, și Treibs (203) au raportat primele două observații încă din 1953, de-abia peste opt ani Magnus și colab. (101) au individualizat boala ca o nouă formă de porfirie eritropoietică, din care literatura a înregistrat pînă în prezent în jur de 70 de cazuri.

În literatura noastră de specialitate, Gh. Gheorghiu, D. Forsea și Mihaela Atanasiu-Costinescu comunică recent un caz de protoporfirie eritropoietică (202).

Boala este de natură *ereditară, probabil dominantă* (213, 215), cu apariție precoce, în primii ani de viață,

Scanned with OKEN Scanner

sub forma unor *erupţii urticariene* care apar pe faţă după expunerea la soare. Ea apare numai după cîteva minute de la expunere, sub forma iniţială a unui prurit cu caracter de arsură, apoi a unui eritem inconstant şi, în cele din urmă, se instalează un edem difuz al feţei, care, după 24 de ore, se amendează total. Rareori survin şi *leziuni purpurice, veziculoase* sau *buloase* şi coloide miliare (Porter, 204). Manifestări tardive ale bolii pot lua aspectul unei măşti eczematoase uscate, cu prezenţa cronică, scuamoasă şi lichenificată pe nas, frunte şi în regiunea peribucală, leziuni identice întîlnindu-se şi pe faţa dorsală a mîinilor. Acestea lasă în urma lor *excoriaţii şi cicatrice acneiforme, dizgraţioase.*

S-au remarcat, la unii dintre aceşti bolnavi, absenţa congenitală a porţiunii albe de la baza unghiilor unor degete, asocierea litiazei biliare şi prezenţa, în mod frecvent, a unei disfonii în cursul puseurilor. Sînt curioase unele circumstanţe ale apariţiei lor. Aceste manifestări au o *recrudescenţă sezonieră,* survenind deseori primăvara, dar tot aşa se pot ivi şi iarna (în special în ţările anglo-saxone) şi foarte frecvent la expunerea după unele geamuri sau la aerul de munte (214). G. Burg (476) descrie o formă de protoporfirie eritropoietică, cu manifestări cutanate de tipul *Hidroa estivale.* Magnus, cu ajutorul unui monocromator, a putut determina, într-un mod destul de precis, că responsabile pentru fenomenele de mai sus pot fi considerate fasciculele luminoase cu o lungime de undă situată în vecinătatea a 4 000 Å.

Culoarea urinilor nu se modifică în timpul puseurilor, în schimb scaunele capătă o nuanţă mai închisă.

Biologic, diagnosticul se sprijină pe *creşterea protoporfirinelor eritrocitare,* care pot să atingă valori de 50 de ori mai mari decît cele normale, în timp ce coproporfirinele cresc moderat. Acestea se referă desigur la perioadele puseurilor, între care cifrele scad adeseori la valori subnormale. Protoporfirinele plasmatice cresc de asemenea în timpul crizelor acute, în mod fiziologic ele lipsind din plasmă. Creşterea netă a protoporfirinelor în fecale permite cu uşurinţă depistarea formelor latente familiale.

Porfirinele urinare sînt totdeauna normale.

Hematiile din masa circulantă şi eritroblaştii medulari

Scanned with OKEN Scanner

prezintă o fluorescență de nuanță portocalie, extrem de efemeră. Fluorescența observată de unii autori pe fragmente cutanate prelevate la biopsie este discretă și ar necesita o expunere prealabilă la un fascicul luminos cu o lungime de undă determinată (205, 206, 207).

Fotosensibilitatea despre care s-a vorbit mai sus s-ar datora protoporfirinelor plasmatice provenite fie din eritroblaști, printr-un proces de hemoliză, pus în evidență de Peterka (212), fie din țesutul hepatic, unde ele ar putea fi sintetizate. Această ultimă eventualitate este susținută de unii autori, printre care Redeker, care, deși nu are nici o îndoială asupra naturii eritropoietice a acestei porfirii, crede în egală măsură și într-o sinteză anormală a protoporfirinelor la nivelul ficatului, care este fluorescent și foarte bogat în protoporfirine.

Ipoteza este sprijinită de lucrările lui Kaplowitz și colab., care au izolat în protoporfiria eritropoietică eritrocite cu un conținut normal de protoporfirine (216).

Protoporfirinele eritrocitare se pun în evidență, cu ușurință, prin metodele descrise de Rimington (211) și Doss (18).

Nimic nu permite în prezent explicarea supraproducției protoporfirinelor puse în evidență de Porter (204), în timp ce celelalte tipuri de porfirii se caracterizează prin supraproducția precursorilor. G. Burg (476) afirmă că boala, după vîrsta de 15 ani, se remite uneori spontan.

3. Coproporfiria eritropoietică

Boala congenitală a fost descrisă, în 1964, de Heilmeyer și Clotter la o tînără femeie de 22 de ani care prezenta *prurit, eritem și urticarie,* după expunerea la lumina solară și artificială, caracterizîndu-se prin creșterea considerabilă a *coproporfirinei III eritrocitare* (de 100 de ori față de valoarea normală), fără creșterea eliminărilor urinare și prin fecale a coproporfirinelor.

Uroporfirinele și protoporfirinele eritrocitare erau moderat crescute. Mama pacientei prezenta aceeași tară, în timp ce tatăl era indemn. Orice atingere hepatică a putut

Scanned with OKEN Scanner

fi exclusă. Autorii au recunoscut drept cauză a acestei anomalii o perturbare a procesului intraglobular de oxido-reducere a coproporfirinei (208).

4. Porfiria eritropoietică lentă

Este o formă clinică nouă de porfirie eritropoietică, descrisă de Stich în 1968 şi propusă ca entitate nosologică bine conturată, cu elemente caracteristice proprii (209).

Tabloul clinic al acestei forme se caracterizează prin apariţia tardivă a fenomenelor de fotodermatoză, avînd o manifestare blîndă şi puţin progresivă. În acest cadru apar *hiperpigmentaţia şi hipertricoza.* Spre deosebire de boala Günther, nu se remarcă eritrodonţia. *Prezenţa splenomegaliei şi a anemiei hemolitice* completează cadrul clinic al bolii.

Din punct de vedere biologic boala se caracterizează printr-o creştere semnificativă în măduva osoasă şi eritrocite a coproporfirinei I, în mod identic cu boala Günther, şi mai puţin a uroporfirinei I.

Diagnosticul bolii se face diferenţiind-o de protoporfiria eritropoietică şi coproporfiria eritropoietică, după criterii clinice şi de laborator.

Clinic, protoporfiria se caracterizează printr-o fotosensibilitate de aspect acut, hiperkeratoză cronică şi apariţia unor coloide miliare; biochimic, prin prezenţa în cantităţi mari în eritrocite şi fecale a protoporfirinelor.

Asemănarea clinică dintre forma lentă a porfiriei eritropoietice şi coproporfiria eritropoietică este izbitoare, diferenţa biochimică fiind singura convingătoare: dominanta coproporfirică în eritrocite, în forma lentă.

Elemente care deosebesc porfiria eritropoietică, forma lentă, descrisă de Stich, de boala Günther sînt:

— apariţia tardivă a manifestărilor cutanate (după 20 de ani);

— lipsa eritrodonţiei şi fluorescenţei roşii în urma expunerii la acţiunea razelor ultraviolete;

— fenomenul de fotosensibilitate a pielii este mult mai atenuat şi duce la hiperpigmentare şi hirsutism după expu-

Scanned with OKEN Scanner

nerea la soare, cu excepţia unui singur puseu de veziculare (în cazul descris).

Diferenţele de ordin biologic rezidă în gama variabilă de precursori ai hemului în măduva osoasă şi eritrocite, cu următoarea seriere cantitativă: coproporfirine, protoporfirine şi uroporfirine, în timp ce în boala Günther ordinea este următoarea: uroporfirine, coproporfirine şi mult mai puţin protoporfirine.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3

Porfiria hepatică

1. Porfiria ereditară acută intermitentă (dominantă)

După observaţiile lui Günther (1911) asupra porfiriei congenitale eritropoietice, literatura a cunoscut descrierea formelor cu manifestări abdominale, identificate ulterior ca fiind de natură hepatică.

Lucrările lui H. Fischer din 1915 asupra biochimiei porfirinelor au permis o mai bună înţelegere a mecanismului de apariţie al bolii, deschizînd drumul pentru o mai eficientă recunoaştere a acesteia.

Prima observaţie cu referire la manifestările nervoase ale bolii în Franţa este legată de numele lui Councoux, Lhermitte şi Boulanger-Pillet, în 1929.

Ulterior, lucrări numeroase anglo-saxone (Rimington — 229, 230), americane (Watson — 4), suedeze (Waldenström — 188, 219), germane (Brugsch — 175, 231, 232) şi franceze (Benard, Gajdos — 248, 34) şi ale multor altora au lărgit sfera cunoştinţelor clinice şi biochimice legate de această boală, lăsînd desigur încă multe întrebări fără răspuns sau cu răspuns nesatisfăcător.

Astăzi este cunoscută marea incidenţă a bolii şi se admite a fi cea mai frecventă dintre porfirii. A fost semnalată pe toate continentele, dar mai ales în districtele nordice ale Suediei, unde frecvenţa sa atinge cifra de 1 la 1 000 de locuitori.

Scanned with OKEN Scanner

Studii minuţioase şi îndelungate ale prestigiosului cercetător Waldenström a elucidat originea în timp a acestei forme, etichetată ca specific suedeză, putînd demonstra că primii puntători ai tarei au fost componenţii unui cuplu stabilit în Suedia în anul 1670 (228).

În mod asemănător, Vannotti a arătat că în Elveţia cea mai mare parte a cazurilor descind din subiecţi locuind în anumite zone geografice. S-ar părea că aceste grupări ale cazurilor, conturate cu timpul, îşi găsesc explicaţia în căsătoriile consanguine, frecvente în acele locuri (189).

În general, se sugerează frecvenţa mult mai mare a bolii decît o atestă statisticile, minusul explicîndu-se prin neidentificarea afecţiunii, neglijarea sa în raţionamentele de la baza diagnosticului diferenţial al unor entităţi pe care le poate simula.

Este unanim recunoscută *incidenţa* mare a bolii la adultul tînăr şi, mai ales, la persoanele de sex feminin (60% din cazuri) (188, 218, 221, 234, 235).

Totuşi nu sînt rare cazurile de apariţie a porfiriei la persoane de vîrste înaintate. C. Zeană şi N. Clipea semnalează apariţia ei la indivizi între 50 şi 62 de ani (233).

Boala poate evolua cu manifestări clinice acute sau sub formă latentă. Aceasta rezultă din studii familiale, ca cele ale lui W. H. Mahood şi H. Killough din 1966, care merită să fie citate pentru perfecţiunea anchetelor ce au permis, cu ocazia identificării a trei cazuri clinice, depistarea a 22 de puntători ai anomaliei genetice din 124 de membri ai unei familii, repartizaţi în cinci generaţii (12).

Literatura medicală română cuprinde lucrări care au contribuit în mod deosebit la o mai bună cunoaştere a bolii, numărul autorilor unor publicaţii cu această temă fiind remarcabil (vezi capitolul „Istoric").

În Africa de Sud, Dean a consacrat cercetări îndelungate formelor particulare de porfirie hepatică din această zonă geografică, ajutat mai tîrziu de H. D. Barnes.

Primul, în urma unei anchete minuţioase, a putut stabili că toţi bolnavii albi porfirinici de acolo sînt descendenţii unui cetăţean de origine olandeză — G. R. van Raoyen — născut la 1814 (223).

Scanned with OKEN Scanner

Cadrul clinic general al formei manifeste. Debutul bolii a putut fi stabilit cu exactitate la aproape jumătate din totalul cazurilor cunoscute pînă astăzi, fiind marcat rareori după vîrsta de 40 de ani şi excepţional după 50 de ani. De asemenea, este excepţională apariţia precoce a acestei forme, adică înainte de împlinirea vîrstei de 15 ani.

Lucrarea monografică a lui Waldenström (219) asupra porfiriei suedeze a reaprins interesul cercetătorilor pentru acest grup de boli, avînd drept efect publicarea, în anii următori, a unui foarte mare număr de observaţii şi cercetări experimentale care au adus contribuţii importante la o mai bună cunoaştere a condiţiilor de apariţie şi a mecanismului bolii.

Fenomenul morbid apare de regulă la indivizi care reprezintă un teren biologic stigmatizat, în sensul unei tare genetice, caracterizat prin „fragilitate" fizică, aspect gracil, cu rezistenţă biologică redusă. Psihic, comportamentul lor era etichetat sub diverse denumiri ca : distonici neurovegetativi, nevrotici, indivizi cu manifestări „isteroide", atunci cînd polimorfismul manifestărilor făcea practic imposibilă o încadrare nosologică strictă.

Substratul intim al acestui tip psihosomatic îl reprezintă şirul de tulburări biochimice din procesul complex al sintezei porfirice, tară genetică transmisă dominant (219, 228, 220, 189).

Boala poate evolua mult timp *latent,* manifestările clinice polisindromatice apărînd de regulă brutal sau insidios, după acţiunea unor factori declanşatori variaţi.

Se citează suprasolicitările fizice, traumele psihice (257), momentele fiziologice cu modificări importante ale echilibrului hormonal (menstra, sarcina), boli intercurente ca pneumonia, febra tifoidă, dar mai ales ingestia anumitor droguri, dintre care unele avînd o reputaţie recunoscută pentru efectul lor porfirinogenetic. Dintre acestea menţionăm barbituricele, unele sedative, ca meprobamatul (404), antiemulsivele, sulfamidele, drogurile cu baze de metale grele ca Hg, As, antimalaricele de sinteză, preparatele estrogenice şi ingestia de alcool (190, 218, 188, 187, 239).

Scanned with OKEN Scanner

Frecvența simptomelor, după un studiu efectuat pe 234 de cazuri, comunicate de I. Waldenström, se prezintă astfel:

	Cazuri	(%)
1. Colici abdominale	198	85
2. Vărsături	140	59
3. Constipație	112	48
4. Paralizii locale	99	42
5. Hipertonie	93	40
6. Febră	86	37
7. Tahicardie	66	28
8. Delir	65	28
9. „Isterie“	38	16
10. Areflexie	37	16
11. Cefalalgie	32	14
12. Apatie	26	11
13. Contracturi	24	10
14. Nevralgii	24	10
15. Azotemie	24	10
16. Tulburări de sensibilitate	22	9
17. Albuminurie	22	9
18. Diaree	21	9
19. Pigmentări	16	7
20. Oligurie	16	7
21. Leucocitoză	16	7
22. Amauroză tranzitorie	9	4
23. Icter	8	3
24. Diplopie	7	3
25. Pareze generalizate	6	3

În mod obișnuit, la descrierea manifestărilor clinice ale bolii se disting trei sindroame mari, cu substrat patologic diferit (236):

1. Simptome care au drept cauză excitația sau suprimarea funcțională a sistemului nervos vegetativ.

2. Simptome care apar prin excitația sau suprimarea funcției nervilor periferici.

3. Simptome provenite în urma proceselor de excitație sau de suprimare a unor centri de la nivelul sistemului nervos central și, mai ales, al creierului mare.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

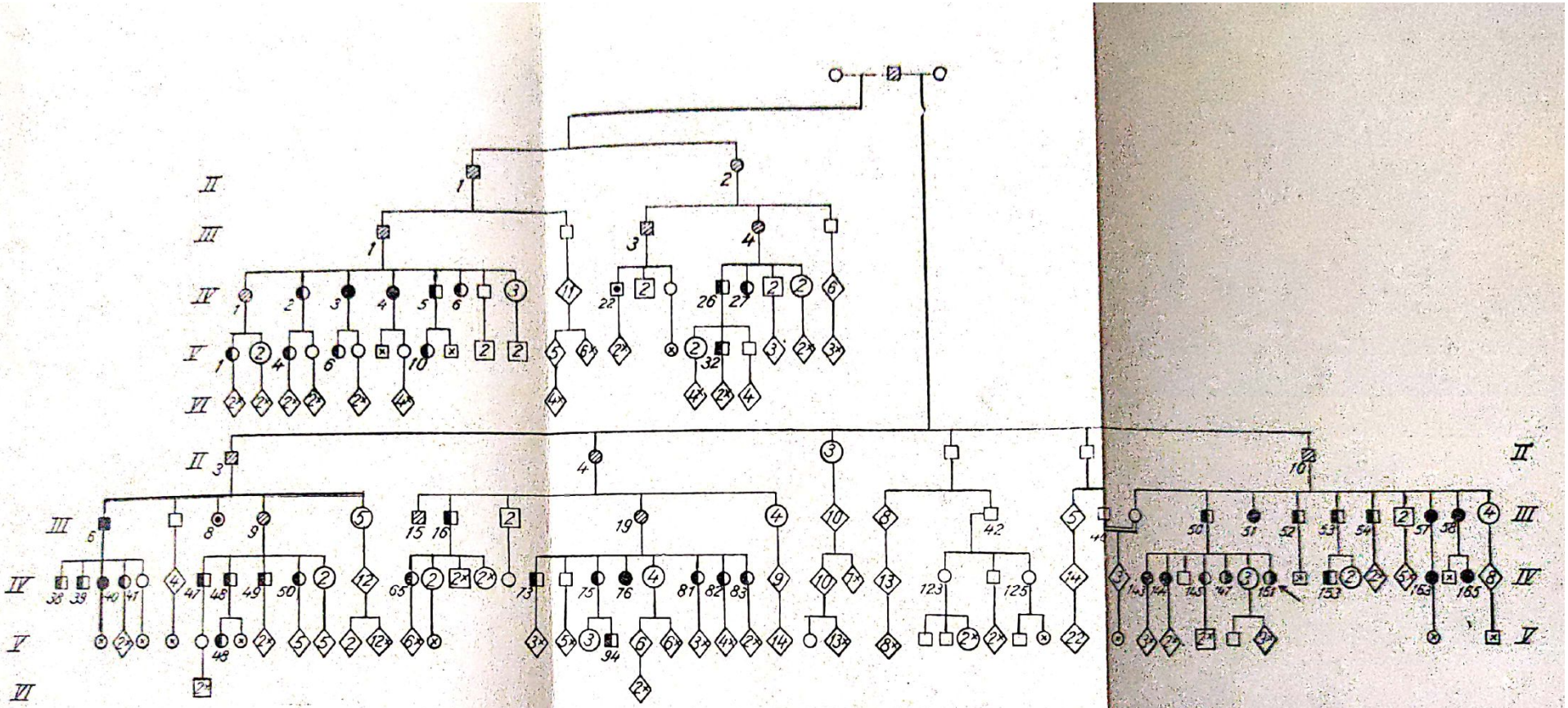


Fig. 28. — Schema arborelui genealogic al lui G. R. van Rooyen născut în 1814.

Bărbaţi şi femei cu piele sensibilă care au murit înainte de examinare. Istoricul obţinut de la rude, ocazional confirmat de medic. Urina nu a fost examinată.

Urina pozitivă pentru porfirină; fără manifestări clinice. Cazuri latente.

Pielea fragilă sau prezenţa de leziuni. Fără simptome acute.

Episoade acute; fără fragilitate a pielii sau leziuni.

Leziuni ale pielii şi episoade acute.

Membri ai familiei în vîrstă sub 18 ani în 1955.

Cu o cifră inserată, indică numărul de fraţi de ambele sexe.

Toţi porfiricii în viaţă au avut confirmarea diagnosticului de porfirie prin examenul fecalelor. Alţi 14 porfirici au fost descoperiţi în generaţiile mai tinere, după 1955.
(Din G. Dean — The Porphyrias: Pitman Med. Publ., 1963)

Prima categorie este exprimată și descrisă din punct de vedere clinic sub forma *sindromului abdominal;* a doua este cunoscută sub denumirea de *sindromul neurologic* al porfiriei, după cum prin *sindromul psihiatric* se înțeleg tulburările care recunosc drept cauză alterările morfofuncționale din sfera largă a sistemului nervos central și, mai ales, a teritoriului cerebral (200, 235, 236, 237, 247).

Debut. Modalitățile de instalare a bolii sînt însă foarte variate; în ciuda aspectului, și așa destul de polimorf, al formei „clasice" a bolii, ea se poate complica, împrumutînd înfățișări clinice aparent fără nici o legătură cu boala de bază, extrem de derutante în practica medicală și deci generatoare de regretabile erori (238, 239).

A. Schächter (222), sistematizînd toate posibilitățile de debut semnalate pînă acum, le integrează în următoarele cinci ipostaze:

Forme cu debut latent, întîlnite în 25% din cazuri, în care boala rămîne fără expresie clinică o perioadă variabilă de timp. Manifestările clinice descrise mai sus își fac apariția după administrarea unui medicament din cele arătate la etiopatogenie sau sînt determinate de alte circumstanțe, ca o emoție puternică, apariția menstruației, expunerea la soare etc. (12, 238).

Forme cu debut chirurgical, semnalate tot mai frecvent în ultimul timp, nu datorită unei frecvențe reale mai mari, ci unei mai bune cunoașteri a bolii și identificării sale mai eficiente în aceste forme atipice (233, 200, 242).

O prezentare mai amănunțită a tablourilor de debut care mimează o boală acută chirurgicală se face la descrierea sindromului abdominal al porfiriei acute.

Forme de debut cu tulburări neuropsihice în lipsa oricăror manifestări digestive au fost semnalate de asemenea de numeroși autori, descrierea lor făcîndu-se în cadrul tablourilor clinice ale sindroamelor neurologic și psihiatric ale bolii (236, 241, 246).

Forme cu debut angiopatic de tipul infarctului miocardic al crizelor de angină pectorală, al hipertensiunii arteriale paroxistice au fost citate de autori ca Brugsch, Mazingarbe și alții (232, 240, 244).

Scanned with OKEN Scanner

Forme de debut cu melanodermie, pretabile la confuzii cu boala Addison sau cu hemocromatoza după Brugsch, ar fi destul de frecvente (232).

Fiziopatogenie. Boala este de natură genetică şi se transmite dominant.

Caracteristicile sale fiziopatogenice au constituit obiectul a numeroase studii experimentale şi clinice, din ale căror concluzii se desprind următoarele fapte:

— sediul leziunii biochimice îl constituie ţesutul hepatic;

— sub acţiunea diferiţilor factori declanşatori se produce o sinteză crescută de AAL-sintetază, care are drept consecinţă o supraproducţie de AAL şi, consecutiv, de PBG;

— la acest prim factor patogenic (de natură genetică) se adaugă efectele unor tulburări în activitatea diverselor enzime care catalizează diferitele trepte de sinteză a porfirinelor;

— sînt alterate în special activităţile decarboxilazelor specifice şi ale coproporfirinogenoxidazei, care transformă uroporfirinogenul III în coproporfirinogen III (bloc B-B) şi protoporfirinogen III.9 (bloc C-C);

— efectul acestor alterări enzimatice îl constituie eliminările crescute în urină de AAL şi PBG (prin hiperproducţie), ca şi de uro III şi copro III, prin devierea liniei metabolice obişnuite (vezi capitolul „Consideraţii generale finale", pantea I).

I. Sindromul abdominal

Din punctul de vedere al incidenţei, sindromul abdominal domină tabloul clinic al porfiriei acute intermitente.

Precizăm că sindromul abdominal nu este expresia unor suferinţe viscerale abdominale, ci reprezintă reflectarea la nivelul acestora a unor dereglări funcţionale neurovegetative.

Debutul manifestărilor abdominale se poate instala brutal sau insidios. **Prima modalitate este mai frecvent**

Scanned with OKEN Scanner

întîlnită şi capătă forma unor colici intense, însoţite de vărsături şi constipaţie (243, 244, 245).

Atunci cînd debutul se instalează de o manieră moderată, sindromul abdominal propriu-zis este anticipat de unele fenomene premonitorii nespecifice, a căror cauză este foarte greu sau chiar imposibil de bănuit: insomnie, iritabilitate, cefalee, crampe musculare, lombalgii, iar alteori uşoare fenomene dispeptice. Primele simptome tentează terapeutul să administreze o medicaţie tranchilizantă sau/şi hipnotică (200, 247). Este exact agentul injurios exogen care, agresionînd pe un teren metabolic deja stigmatizat, declanşează tot cortegiul de fenomene care alcătuiesc tabloul clinic complet al bolii.

Acest tablou prodromal este completat, uneori, de o hiperestezie pronunţată la nivelul trunchiului şi membrelor şi trebuie evaluat ca o manifestare neurovegetativ-talamică, care poate preceda polineuropatia talamică, însoţitoare a tulburărilor digestive.

Este locul să arătăm că modalităţile atipice de debut ale porfiriei acute, cu cele mai variate şi înşelătoare forme clinice, sînt cele care mimează afecţiunile acute chirurgicale. Schächter enumeră următoarele forme pseudochirurgicale: debut cu aspect pseudooocluziv, pseudopancreatic, pseudoapendicular, pseudovezicular şi pseudoulceros (222).

A. Păunescu-Podeanu citează un caz de porfirie cu fond dureros abdominal permanent, necaracteristic, cu exacerbări colicative (269).

Tabloul clinic al manifestărilor digestive este dominat de triada: colici abdominale, vărsături şi constipaţie.

Colicile au un caracter violent, cu o topografie variabilă, marcînd însă o frecvenţă crescută în etajul abdominal superior, de unde pot iradia extrem de diferit: în torace, în regiunile scapulare şi intenscapulare, în lombe şi coapse.

Comprimarea abdomenului, lipsit de contractură, alină durerea bolnavului ca, de altfel, şi schimbările de poziţie, ceea ce explică atitudinile ciudate în care poate fi văzut acesta în timpul crizelor.

Vărsăturile (asociate de obicei colicilor) sînt uneori incoercibile, cu adînci implicaţii nefaste asupra echilibrului hidroelectrolitic al bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

Constipația se instalează simultan și este tenace, fiind însoțită de retenție de gaze și meteorism abdominal subombilical (227).

Este tabloul de *falsă ocluzie intestinală,* cel mai frecvent întîlnit ca manifestare abdominală a porfiriei acute. Mai rar sindromul prezintă un caracter subocluziv, în cadrul căruia durerile sînt mai puțin violente, mai localizate, de obicei în fosa iliacă dreaptă sau în etajul superior abdominal, constipația și vărsăturile fiind și ele mai puțin impresionante.

Alteori, tabloul clinic este identic cu acela al unei *pancreatite acute,* constînd în dureri de o mare violență, cu sediul în epigastru și cu iradieri spre coloana vertebrală și subcostal, spre stînga, însoțite de vărsături. Bolnavul se află în stare de șoc, este agitat, palid, cu puls filiform și, uneori, prezintă tensiune arterială scăzută. La palparea abdomenului se remarcă o apărare musculară ușoară în etajul superior, fără a fi însă o contractură fermă (227, 236).

Tabloul pseudopancreatic al porfiriei acute poate evolua însă uneori ca o adevărată pancreatită edematoasă.

După părerea lui Calvy și Lapresle, formele clinice care simulează *colica apendiculară* sînt frecvent întîlnite. Durerea este localizată, în aceste situații, în fosa iliacă dreaptă și este însoțită de grețuri, vărsături și stare subfebrilă.

În mod similar, sindromul abdominal porfiric poate împrumuta înfățișarea unei *colici biliovezi*culare, cînd durerea, cu maximum de intensitate în hipocondrul drept, este urmată de vărsături amare biliare, meteorism, constipație (Benard, Gajdos, 248). Nu sînt rare cazurile cînd bolnavii cu asemenea manifestări prezintă subicter, iar urina conține cantități apreciabile de pigmenți și săruri biliare.

Durerile din epigastru, cu un caracter periodic și ritmic, la 3—4 ore după masă, pot evoca *boala ulceroasă.* Uneori intensitatea durerii este atît de mare, încît mimează durerea din perforație. La semnele comune, ca vărsăturile, constipația, starea generală alterată, se adaugă uneori mici hematemeze. Radiologic, nu se pun în evidență nici unul

Scanned with OKEN Scanner

din semnele indirecte şi, cu atît mai puţin, directe ale ulcerului.

Mazingarbe şi colab. au semnalat cazuri de porfirie care au simulat *infarctul mezenteric* sau *torsiunea chistului de ovar* (244).

La cadrul clinic lung al porfiriei acute intermitente se mai adaugă unele manifestări traducînd interesarea de către procesul morbid şi a altor aparate sau organe.

Merită o atenţie mai deosebită *tahicardia, hipertensiunea arterială* şi *suferinţa renală.*

Waldenström acordă o importanţă deosebită prezenţei tahicardiei în tabloul clinic al porfiriei acute intermitente, mai ales din punctul de vedere al prognosticului, susţinînd că prezenţa sa, chiar în condiţiile unei ameliorări progresive, capătă semnificaţia unui proces morbid persistent.

Într-una din lucrările sale el scria: ...„alura pulsului este de departe cel mai bun indicator al stării de intoxicaţie. Nu se poate afirma că pacientul este pe cale de remisiune, înainte de a începe să-i scadă pulsul".

După o statistică a sa, publicată în 1957, tahicardia este prezentă în 28% din cazuri (219). Goldberg, în 1959, o întîlneşte la 32 de cazuri din 50.

Lucrări recente ale lui A. Riedley şi colab., consacrate relaţiei dintre neuropatia porfirică şi tahicardie, confirmă frecvenţa mare a celei din urmă în porfiria acută. Autorii au înregistrat intrarea sa în scenă la cîteva zile după instalarea sindromului abdominal sau psihiatric şi cu mai multe săptămîni înainte de apariţia neuropatiei. Tahicardia s-a accentuat o dată cu declanşarea sa, temperîndu-se concomitent cu atenuarea neuropatiei. Prezenţa tahicardiei a fost semnalată adeseori şi în cazurile de sindrom Guillain-Barré. În cazurile de porfirie acută intermitentă, fără manifestări neuropatice, tahicardia este aproape excepţională. Cu toate acestea, existenţa sa legată de tabloul unor forme de porfirie este atît de pregnantă, încît diverşi autori susţin că o slăbire prin „anorexie isterică", dublată de o tahicardie, este revelatoare pentru boală.

Patogenia tahicardiei din porfiria acută nu a căpătat pînă în prezent o explicaţie pe deplin satisfăcătoare; locul acestui semn în istoria naturală a episodului acut al bolii

Scanned with OKEN Scanner

şi, mai ales, legătura sa cu dezvoltarea manifestărilor neurologice nu au fost încă temeinic studiate.

Wright (1947) a emis ipoteza unei tulburări a sistemului nervos vegetativ şi, mai ales, a activităţii vagale, care este de-a dreptul „paralizată" (în mod asemănător cu tahicardia obţinută după administrarea excesivă de atropină).

Gibson şi Goldberg (1956) au sugerat că demielinizarea vagului şi unele leziuni medulare sînt responsabile de apariţia *tahicardiei* şi a *hipertensiunii arteriale*, printr-un mecanism de întrerupere a arcului aferent al reflexului sinoaortic (citaţi de 240).

Bock şi colab., în 1968 (249), studiind comparativ cazuri de intoxicaţie cu thaliu şi de porfirie acută intermitentă, atribuie tahicardia şi hipertensiunea unei stimulări puternice a sistemului simpatic adrenergic, avînd drept consecinţă şi eliminări crescute de catecolamine prin urină. Ei infirmă astfel geneza renală sau corticosuprarenală a manifestărilor cardiovasculare din porfirie.

Hellman şi colab., în 1963, au incriminat drept cauză a tahicardiei din porfirie tulburarea funcţiei tiroidiene.

Faptele de observaţie clinică, precum şi ipotezele enunţate în mod finesc nasc cîteva întrebări:

— Este sistemul nervos vegetativ mai susceptibil la leziunile biochimice din porfirie?

— Sînt leziunile nervoase mai frecvente în realitate decît apar clinic?

— Poate leziunea nervilor musculari să rămînă subclinică, în timp ce la inimă ea se exteriorizează prin tahicardie?

— Poate constitui cardioneuropatia cel mai sensibil indicator al leziunii neurologice?

Răspunsuri satisfăcătoare la aceste întrebări nu se pot da astăzi, ele cerînd studii aprofundate în viitor.

Alterarea funcţiei renale este exprimată prin elemente cu o frecvenţă mai mică, ele meritînd cu toate acestea atenţie. Bolnavii prezintă în aceste situaţii oligurie, urini de culoare închisă, albuminurie, azotemie. Apariţia parţială, uneori, a acestor elemente de suferinţă renală i-a determinat pe unii autori să presupună că mecanismele

Scanned with OKEN Scanner

patogenice de la baza lor sînt diferite pentru fiecare din ele.

Edemele maleolare, hipertensiunea arterială (în 40% din cazuri), extrasistolele, transpirațiile, spasmele arterei retiniene cu amauroză pasageră completează tabloul clinic al porfiriei acute.

II. Sindromul biologic

Urina de culoare roșie-brună este caracteristică.

Ea poate fi uneori clară la emisie, dar după un timp de expunere la lumină capătă o culoare roșie-închisă (asemănătoare vinului negru) prin transformarea porfobilinogenului în uroporfirine (13).

Patognomonic, **în urină** apar:

— Porfobilinogenul care este excretat masiv, putînd atinge valori de peste 100 mg/24 de ore față de eliminarea normală de 1—3 mg/zi. El rămîne constant ridicat și în perioadele de remisiune.

— Uroporfirinele, în special tipul III, cu cifre de mai multe miligrame în 24 de ore, față de normal, care este de 0—40 μg zilnic. Acestea pot lipsi din urină în timpul perioadelor de remisiune.

— Coproporfirinele, izomerul III, se elimină și ele în valori crescute față de normal, dar fără a atinge cifre remarcabile.

— Acidul δ-aminolevulinic prezintă eliminări inconstante, de regulă crescute.

Studii recente (Ackner și colab.) au arătat că unii bolnavi cu porfirie acută intermitentă pot excreta, în mod continuu, acid δ-aminolevulinic și porfobilinogen, cu vîrfuri care nu corespund manifestărilor clinice (251).

În fecale se elimină uroporfirina, dar numai în perioadele de atac, ea dispărînd în fazele de remisiune (13, 31, 187, 250, 251).

În sînge, anemia lipsește; în schimb au fost citate cazuri de poliglobulie, a cărei explicație ar fi acțiunea stimulantă a porfirinelor asupra măduvei hematoformatoare (252).

Scanned with OKEN Scanner

Leucocitoza se întîlneşte în 50% din cazuri.

V.S.H. este constant mărită în timpul atacului porfirinic.

Alterarea funcţiilor ficatului nu este revelatoare pentru boala în sine, ci ea traduce o suferinţă hepatică concomitentă.

Creşterea colesterolemiei este comună în porfiria acută la om, ca şi în porfiria experimentală.

Sideremia creşte simţitor, fenomen explicabil prin „întîrzierea" fierului în plasmă datorită utilizării sale scăzute la nivelul ţesuturilor.

Vaughan şi Orten (130) au remarcat scăderea cantităţii de fumarat eliminat prin urină, datorită faptului că o parte mai mare din el este redus la succinat, punîndu-se astfel la dispoziţia porfirinogenezei.

E. S. Hellman, D. P. Tschudy şi F. C. Bartter (253), urmărind *modificările electroliţilor* în cursul unui atac de porfirie acută intermitentă, au constatat hiponatremie, retenţie de apă şi deperdiţie urinară de electroliţi. Se pare că aceasta s-a datorat unei secreţii tranzitorii inadecvate de hormon antidiuretic, incapabil de a asigura o eliminare normală de apă, care, la rîndul său, a indus tulburarea metabolismului sodic şi a putut contribui la pierderea urinară de calciu şi magneziu.

O dată cu hipomagneziemia şi hipocalcemia s-a remarcat şi instalarea unei tetanii la un pacient.

Pierderea excesivă de Mg^{++} şi Ca^{++}, combinată cu un aport anterior inadecvat, reprezintă probabil cauza valorilor scăzute din plasmă. Fapte identice au semnalat Ludwig şi Goldberg (255).

Bent Nielsen şi Niels A. Thorn (254) confirmă opinia că tulburarea importantă a diurezei şi diselectrolitemia (în sensul unei hiponatriemii şi al unei hipomagneziemii) pot fi o trăsătură importantă în faza acută a porfiriei.

Diagnosticul pozitiv. În faţa unui tablou clinic cu aspect de abdomen acut, medicul trebuie să aibă în vedere, în elaborarea diagnosticului, şi posibilitatea unui abdomen pseudochirurgical realizat de o porfirie acută (256). Dacă în trecut erorile de diagnostic erau mai frecvente, prin datele furnizate de literatura ultimilor ani cu privire la formele abdominale variate ale porfiriei, înţelegerea faţă de

aceste erori devine tot mai mică. Statisticile sînt convingătoare în privinţa frecvenţei porfiriilor cu manifestări abdominale, lucru care trebuie să rămînă în atenţia oricărui practician aflat în faţa unui bolnav cu dureri atroce abdominale, fără siguranţa unui veritabil abdomen acut.

Eroarea unei intervenţii chirurgicale inutile şi riscante poate fi înlăturată dacă se au în vedere următoarele fapte care caracterizează porfiriile cu aspecte pseudochirurgicale:

— lipsa contracturii abdominale este un semn negativ de mare valoare, care trebuie să orienteze imediat diagnosticul;

— starea de agitaţie, de anexitate, a bolnavului care se teme de a fi examinat şi ţipă chiar înainte de a se efectua acest act medical;

— discrepanţa dintre manifestările funcţionale zgomotoase şi starea generală relativ bună sau de loc alterată a bolnavului reprezintă un alt element care obligă la suspiciunea de porfirie acută;

— cicatricele multiple postoperatorii, la bolnavii mai vechi, operaţi în mod inutil de fiecare dată după sediul unei dureri mimînd o boală acută chirurgicală sau de altă natură, sînt de mare ajutor pentru elucidarea diagnosticului;

— recunoaşterea bolii este şi mai uşoară atunci cînd manifestările abdominale sînt însoţite de elementele care alcătuiesc sindroamele neurologic şi psihiatric ale porfiriei acute.

Diagnosticul de laborator constă în recunoaşterea şi dozarea celor doi metaboliţi patognomonici ai porfiriei acute intermitente: porfobilinogenul şi uroporfirina III (vezi capitolul referitor la tehnica de laborator).

Trebuie arătat însă că, după trecerea episodului acut, probele de urină cu valoare diagnostică sînt greu de obţinut.

Dovedirea eliminării continue prin fecale a unor cantităţi mari de coproporfirină şi protoporfirină sprijină din plin diagnosticul.

În ultimul timp, H. A. Petens a atras atenţia asupra unor teste mai specifice, utile în stabilirea diagnosticului de laborator al bolii:

Scanned with OKEN Scanner

— testul de excreţie urinară a acidului δ-aminolevulinic şi a zincului (R. A. Olsson nu admite apariţia regulată a excreţiei crescute de Zn.);

— testul de excreţie a bromsulfaleinei relevă o retenţie anormală în timpul atacurilor acute, cu revenirea la normal în timpul perioadei de ameliorare clinică (A. G. Redeker);

— valoare diagnostică prezintă şi excreţia urinară crescută a metaboliţilor triptofanului (J. M. Prica);

— studiul tulburărilor hidroelectrolitice (E. S. Hellman şi colab.);

— încărcarea cu glicocol produce o excreţie crescută de acid δ-aminolevulinic şi de porfobilinogen în următoarele ore. După F. F. Richards şi J. J. Scott (159), testul prezintă o mare valoare diagnostică (Ionăşescu, 292).

Aceste procedee permit identificarea bolnavului, dar nu pot pune diagnosticul în timpul unui atac acut. De aceea ele sînt utile după desfăşurarea unei crize nediagnosticate, remisă spontan sau prin tratament, pentru a avea certitudinea naturii sale.

Diagnosticul diferenţial. La elaborarea diagnosticului vor trebui avute în vedere criteriile generale de mai sus, ca şi cercetarea datelor furnizate de examenul radiologic şi biochimic, pentru a înlătura afecţiunile acute pe care porfiria le poate imita.

Astfel, în cazurile pseudooccluzive, examenul radiologic nu evidenţiază nivel de lichid şi nici distensia intestinelor, ci, dimpotrivă, aspectul lor spastic.

Absenţa aceloraşi semne radiologice — evocatoare pentru un ulcer gastric sau duodenal — ajută mult la recunoaşterea formelor pseudoulceroase.

Amilazemia şi amilazuria normale lămuresc natura crizelor care sugerează pancreatita acută.

Laboratorului îi revine însă sarcina de a tranşa diagnosticul în situaţii clinice atît de echivoce. Îndoielile în faţa unor forme clinice atipice, paucisimptomatice, se înlătură prin efectuarea testului Watson-Schwartz, în crize, sau a unor examene din cele de mai sus, în afara crizelor.

În cele din urmă trebuie arătat însă că, în ciuda dorinţei de a evita intervenţia chirurgicală inutilă şi riscantă, într-o porfirie acută, este mai degrabă acceptabilă laparo-

Scanned with OKEN Scanner

tomia unei expectative temporizatoare într-un veritabil abdomen acut, în cazurile neclare în care nu s-a putut elucida natura unui abdomen pseudochirurgical.

Evoluţie. Puseurile acute, sub forma tablourilor descrise, cu durate variind de la cîteva ore pînă la zile, sînt separate de perioade lungi de latenţă, iar declanşarea lor este provocată de unul dintre factorii cunoscuţi.

Prognosticul favorabil sau infaust al bolii este dictat de neasocierea sau asocierea la sindromul abdominal a manifestărilor neurologice şi psihiatrice, care pot complica starea bolnavului, ducînd chiar la un sfîrşit letal (197).

Supravieţuirea pacientului este de asemenea în funcţie de recunoaşterea crizei de porfirie şi, desigur, de instituirea tratamentului corect.

III. Sindromul neurologic

Relaţia clinică dintre emisiile de urină de culoare roşie-închisă, durerile abdominale şi paralizia membrelor inferioare sau tulburările de tip confuzional a fost sesizată de clinicieni chiar în secolul trecut. Încă în anul 1890, Ranking şi Pardington au publicat primele două observaţii de acest fel.

Mult mai tîrziu însă, după ce Günther (259) a clasificat pentru prima dată porfiriile, iar Hans Fischer şi şcoala sa au obţinut succese care au permis o cunoaştere progresivă a metabolismului normal şi patologic al acestora, Waldenström (1937) (228), a cărui statistică, uimitoare pe atunci, depăşea o sută de cazuri, stabilea diferitele aspecte ale bolii, sindroamele sale cardinale şi modalitatea de evoluţie.

Incidenţă. Statistici ulterioare au arătat incidenţa destul de mare a manifestărilor neurologice ale porfiriilor în unele zone geografice, ca Ţările Scandinave de exemplu. Ele se observă cu o notă predominantă feminină, mai ales între 20 şi 40 de ani, uneori mai tîrziu şi în mod excepţional în copilărie.

Simptomatologie. Manifestările neurologice ale porfiriei acute intermitente sînt extrem de eterogene, putînd realiza tablouri clinice variate, simulînd adeseori afecţiuni

Scanned with OKEN Scanner

neurologice diferite fără nici o legătură între ele, deşi substratul este acelaşi — viciul metabolic porfirinic.

Cadrul larg al manifestărilor neurologice după o sistematizare a lui John A. Aita (270) se compune din următoarele grupe de manifestări :

— **Semne cerebrale :** crize de *grand mal,* focale (neocorticale) sau de lob temporal. Stare de rău epileptic (J. D. Wintschafter şi colab., 271, 286).

— Encefalopatie : deficite cerebrale de focar, cum ar fi hemiplegia, afazia, hemianopsia, stările de decerebrare.

— Sindroame de ganglioni bazali, cum ar fi : tremorul, rigiditatea, coreea, atetoza.

— Comă.

— **Semne cerebeloase:** ataxia.

— Semne de atingere a *trunchiului cerebral* şi a *nervilor cranieni :* cecitate pasageră.

— Anomalii pupilare.

— Paralizii ale muşchilor extrinseci şi globului ocular.

— Leziuni ale perechilor de nervi cranieni a VII-a, a IX-a şi a X-a.

— Paralizie a centrului respirator.

— Semne la nivelul **măduvei spinării :** paralizie flască, focală sau difuză.

— Tablou asemănător unei poliomielite.

— Evoluţie ascendentă pînă la tetraplegie.

— Paralizie respiratorie (întîmplătoare).

— Examenul L.C.R. este de obicei negativ.

— Semne la nivelul **nervilor periferici :** parestezii.

— Predomină deficitul motor, nu cel senzitiv.

— Debut distal sau proximal.

— Spasme mioclonice recurente : hiperexcitabilitate involuntară, în ciuda paraliziei (aparent paradoxal).

— Mialgie şi artralgie de acompaniament.

— Ocazional, polineuropatie de tip Guillain-Barré, cu „disociaţie albuminocitologică" (în sensul creşterii albuminei) în L.C.R. (M. Bonduelle şi colab., 272).

Desigur că importanţa acestor manifestări din punctul de vedere al frecvenţei lor este variabilă. Enumenarea de mai sus s-a făcut numai pentru a demonstra gama largă de semne şi sindroame neurologice realizabile în porfiria acută,

Scanned with OKEN Scanner

fără a susține că ponderea lor este aceeași, atunci cînd ne referim la incidența lor.

De aceea vom face o descriere mai detaliată a celui mai comun tablou clinic neurologic din porfiria acută.

În esență este vorba de un *sindrom paralitic* al membrelor superioare, nivel la care este afectat mai ales grupul mușchilor extensori. Paralizia se instalează progresiv în cîteva zile, putînd pune probleme vitale de prognostic sau regresînd lent și de regulă fără a lăsa sechele.

Prodromul. De obicei paraliziile sînt anunțate de unele stări „prodromale", caracterizate printr-o senzație de slăbiciune a membrelor, parestezii ale extremităților sau dureri.

Perioada de debut. Aceste paralizii își fac debutul sub forma destul de banală, a unei polinevrite localizate la membrele inferioare sau interesînd concomitent și membrele superioare în maniera paraliziei saturnine, atingînd preferențial radialii și extensorii comuni, în contrast cu o relativă integritate a extensorilor indexului și ai auricularului. Deci, polinevrita interesează mai mult zona motorie decît cea senzitivă (273, 283).

Părerea de odinioară după care localizarea paraliziei la membrele distale este tipică nu este împărtășită astăzi. Dimpotrivă, pe baza datelor statistice s-a demonstrat un raport 2 : 1 în favoarea localizărilor la extremitățile proximale.

H. Matiar-Vahar și E. Lungenshausen (236) au arătat că polineuropatia porfirică realizează un tip special de repartizare și extindere, ceea ce concordă cu datele semnalate de P. R. Schmid în literatura mai veche (273).

Autorii amintiți au observat că, *la nivelul membrelor proximale,* paraliziile încep cu pareza extensorilor (fapt care obligă la diagnostic diferențial cu paralizia completă sau parțială a nervului radial), apoi cuprind mușchii mici ai mîinii și se extind în sens distal-proximal, cu interesarea mușchilor centurii scapulare.

La nivelul membrelor pelviene, fenomenul se desfășoară în sens invers. Autorii au observat, fără excepție, o slăbiciune inițială a forței de contracție a mușchilor din vecinătatea bazinului, exprimată prin neputința bolnavului de a urca scările sau de a se ridica din pat fără prețul

unor efonturi. După ce paraliziile se instalează, direcţia lor de propagare se face în sens proximal-distal. La patru cazuri cu aceste forme clinice, autorii au constatat că grupele musculare cele mai distale ale membrelor pelviene au rămas indemne, cu păstrarea reflexului ahilian.

Datele mai vechi, după care paralizia apare concomitent la cele două perechi de membre, sînt contrazise de unele comunicări mai recente, care susţin că în tetraplegia porfirinică afectarea paralitică a muşchilor coapselor anticipează, într-o oarecare măsură, manifestările de acest tip, dar cu alte localizări (279, 281, 294).

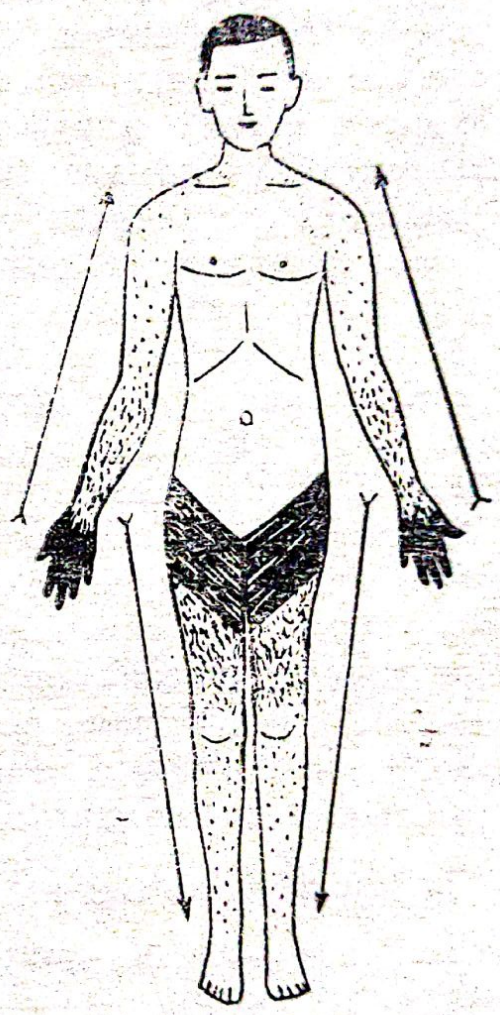


Fig. 29. — Localizarea paraliziilor în porfiria acută intermitentă

Adeseori însă, în practică, acest lucru nu este observat, deoarece este mult mai greu de remarcat atingerea muşchilor centurii pelviene decît aceea a muşchilor inervaţi de nervul radial („degetele care cad"). Subiectiv însă, sînt sesizaţi destul de precoce şi primii, datorită rolului lor important în locomoţie, cu sprijinul pe care-l iau din inserţia coxofemurală ; totuşi, acuzele bolnavului nu primesc atenţia meritată într-o fază precoce, ci sînt etichetate ca manifestări ale unui psihic uşor alterat, cu tendinţe la comportament pitiatiform, fenomen comun în porfiria acută intermitentă.

Perioada de stare. În faza manifestărilor motorii mai avansate ale bolii, tulburarea mersului devine evidentă, avînd un caracter de tip pseudomiopatic, cu semnul Trendelenburg pozitiv.

Scanned with OKEN Scanner

În această perioadă, adică la două sau trei săptămîni de la debut, cînd tetraplegia s-a instalat din plin, interesarea concomitentă a musculaturii abdominale şi toracice nu este neobişnuită (274, 258, 235). Un examen clinic atent în acest stadiu poate sesiza atingerea frustă a nervilor cranieni şi, mai ales, o jenă a procesului de deglutiţie şi fonaţie. Este discutabil dacă răguşeala întîlnită adeseori trebuie atribuită unei paralizii de nerv recurent, deoarece ea poate apărea înaintea unei polineuropatii. Cînd este izolată, atunci trebuie considerată ca avînd origine vagală şi cu apariţie în contextul unor atingeri ale sistemului nervos vegetativ (236, 275, 288).

Aceste semne pot anunţa afectarea centrală a respiraţiei, cu iminenţa necesităţii unei respiraţii asistate (278, 272, 285). Günther şi Bostroem au susţinut că paralizia ascendentă de tip Landry ar fi unul din apanajele porfiriei acute intermitente ; faptul a fost contestat de Watson şi apoi şi de alţi autori.

Este interesant de arătat că aceste simptome neurologice, apărute în urma lezării neuronului periferic, pot lipsi în prima criză de porfirie acută sau în timpul crizelor uşoare. Uneori, în mod paradoxal, ele pot precede tulburările funcţionale neurovegetative sau chiar pe cele abdominale colicative, după cum am arătat la descrierea prodromului manifestărilor abdominale (236, 288).

Semne de laborator :

— Examenele hematologice nu sînt revelatoare pentru boală în nici un fel.

— Examenul lichidului cefalorahidian, exceptînd cazurile în care acesta prezintă o creştere moderată a proteinelor, furnizează date normale.

— Urina este produsul biologic care prezintă cel mai mare interes pentru diagnostic. Culoarea sa roşie-închisă sau roşie-brună este revelatoare pentru porfiria acută intermitentă.

Adeseori are un aspect normal, dar după expunerea sa la lumină devine închisă la culoare, datorită prezenţei uroporfirinogenului care se transformă în uroporfirină III. Sînt cazuri cînd substanţa lipseşte din urină şi atunci culoarea ei nu se schimbă (228, 229, 232, 276).

Scanned with OKEN Scanner

În perioada de stare, manifestările neurologice pot lua şi alte forme :

— atingerea musculară poate fi asimetrică, luînd un aspect topografic pancelar, multi- sau mononeuritic, radicular ;

— interesarea iniţială a nervilor oranieni, deşi rară, trebuie reţinută ca o eventualitate clinică în cadrul porfiriei acute. Astfel s-au descris atingeri ale hipoglosului şi oculomotorilor (270, 274, 288).

Semne electroencefalografice. EEG arată o disritmie difuză, marcată de încetinirea evidentă a potenţialelor, şi ne ajută să atribuim aceste tulburări cerebrale unei tulburări metabolice. EEG nu dă însă informaţii asupra tipului de tulbunare metabolică (hipoxie, hipocapnie, tulburări electrolitice ca hipopotasemia, endocrinopatii, uremie, comă hepatică).

Modificările electroencefalografice apar adesea şi în absenţa convulsiilor. R. S. Dow (280) pretinde că ele se corelează în linii generale cu gradul interesării cerebrale şi cu evoluţia episodului acut :

— voltaj înalt, activitate lentă ;

— activitate paroxistică bilaterală generalizată, sincronă ;

— salve scurte de unde lente, în zona variabilă, schimbătoare.

Examenul electrofiziologic indică o creştere a cronaxiei musculare cu topografia descrisă la tabloul clinic. În ciuda unor atrofii musculare marcate şi destul de vechi, s-au găsit rareori creşteri de cronaxii peste 10 milisecunde, cele mai multe plasîndu-se între 1 şi 8 milisecunde, chiar în cazul unor paralizii grave (236).

Diagnosticul pozitiv. Este uşor de stabilit diagnosticul de porfirie acută intermitentă, atunci cînd manifestările neurologice sînt precedate de sindromul abdominal sau/şi de eliminările de urină de culoare roşie-închisă sau roşie-brună.

Din această asociaţie, care este mai mult decît sugestivă pentru boală, diagnosticul rezultă fără dificultăţi.

Absenţa unora dintre aceste semne face ca diagnostioul să fie o problemă a cărei dezlegare pretinde o intuiţie clinică deosebită, o analiză minuţioasă a legăturilor dintre

Scanned with OKEN Scanner

diversele manifestări, a modului lor de apariţie, suspiciunea născindu-se totdeauna din asociaţii, iar certitudinea numai prin efectuarea testului Watson-Schwartz.

Dificultatea recunoaşterii bolii este cauzată şi de marea variabilitate a constelaţiei de simptome şi semne, chiar în cadrul sindromului neurologic (279, 288). Din această cauză, diagnosticul de certitudine se obţine numai cu preţul unei diferenţieri elaborate cu mult discernămînt şi gîndire clinică critică, folosind judicios datele furnizate de laborator.

Tabloul clinic, bogat în manifestări neurologice, al porfiriei acute intermitente îndreptăţeşte afirmaţia potrivit căreia este o greşeală să nu suspectezi boala în faţa unui caz care prezintă o polineuropatie cu caracterele descrise, cu degete „care cad", greutate la mers de tip pseudomiopatic, dispariţia reflexului rotulian, dar cu păstrarea parţială sau totală a celui ahilian. Chiar diagnosticul retrospectiv este posibil, atunci cînd rămîn sechele sub forma atrofiilor musculare (227, 274, 284).

Diagnosticul diferenţial. Atunci cînd manifestările neurologice sînt intricate cu elemente înscrise în sindromul abdominal, diagnosticul diferenţial cu o seamă de afecţiuni de naturi foarte diferite devine obligatoriu (227, 274, 281, 258).

În această ordine de idei, vor trebui avute în vedere :

— sindroamele dureroase ale etajului superior abdominal de etiologie chirurgicală sau medicală (vezi datele referitoare la diagnosticul diferenţial al „sindromului abdominal" al porfiriei acute intermitente) ;

— precoma diabetică, care poate lua uneori o formă asemănătoare cu o suferinţă acută a organelor digestive ;

— intoxicaţia saturnină, care poate simula foarte bine atacul porfiric datorită prezenţei colicilor, constipaţiei, parezei extensorilor şi, cu atît mai mult, prin eliminările de coproporfirină III în unele cazuri ;

— periarterita nodoasă cu manifestări de polinevrită asimetrică intră în discuţie, mai ales atunci cînd se însoţeşte şi ea de colici abdominale. În această situaţie durerile sînt provocate de leziunile de arterită mezenterică ;

— ileusul paralitic, paralizia de veziculă şi panalizia de intestin gros realizează tablouri clinice în faţa cărora

Scanned with OKEN Scanner

suspiciunea posibilității unui atac de porfirie și cercetările îndreptate pe această linie pot fi dintre cele mai salutare.

Astfel de elemente survin în criza porfirică după desfășurarea fenomenelor de iritare a sistemului nervos vegetativ (colicile), cînd capătă expresie paralizia sistemului vegetativ parasimpatic periferic.

Cînd tabloul manifestărilor neurologice împrumută caracterul net al polinevritei, diagnosticul diferențial care se elaborează vizează etiologia acestei afecțiuni, care poate fi dintre cele mai variate.

Recunoașterea polinevritei porfirice este relativ ușoară, dacă se au în vedere cîteva fapte care caracterizează boala :

— apare de obicei după ingestia de barbiturice, sedative, sulfamide etc. ;

— este precedată de manifestări abdominale ;

— paralizia motorie este majoră față de cea senzitivă :

— boala se caracterizează de asemenea prin variabilitatea anulării reflexelor de la o zi la alta, legate de „ondularea“ paraliziilor (279) ;

— paralizia este precedată uneori de o perioadă scurtă de hiperreflexie ; alteori, se constată semnul Babinski, cu reflexie, ca în leziunile medulare funiculare ;

— nu sînt rare cazurile cu fenomenul pseudo-Babinski datorită parezei disociate în regiunea peroneului.

Elementele de mai sus, luate la un loc, realizează o „fizionomie“ particulară a polinevritei porfirice, permițînd, atunci cînd sînt avute în vedere, diferențierea de alte tablouri clinice neurologice, dintre care le amintim pe cele mai înnudite :

— polinevritele simptomatice de cauze mai rare, cum ar fi intoxicațiile cu metale (As), cu numeroși compuși organici sau seroterapici (281, 284) ;

— cele survenite în cursul evoluției unor boli ca : periarterita nodoasă, sarcoidoza, lupusul eritematos diseminat, neuropatia carcinomatoasă (Russel-Brain) ;

— caracterul „acut“ al porfiriilor (fără evoluție cronică continuă) le deosebește de unele boli nervoase periferice eredodegenerative progresive, ca de exemplu : polinevrita hipertrofică progresivă, atrofia musculară nevritică, polineuropatia din amiloidoza familială (G. Bodechtel) ;

— poliomielita și polioencefalita ; în stadiul acut, diagnosticul diferențial nu se poate face. Un element orientativ de valoare este L.C.R., care în porfirie este nemodificat ;

— *myasthenia gravis*, paralizia ascendentă Landry și sindromul Guillain-Barré (John A. Aita) ;

— intoxicația saturnină ; afară de anamneză, care poate fi singură revelatoare, este de reținut că dozarea în urină a AAL și PBG tranșează diagnosticul de porfirie, deși Stich atrage atenția că poate fi găsit AAL și în intoxicația cu Pb ; este drept însă că foarte rar. Semnul capătă mare valoare diagnostică în intoxicația saturnină latentă ;

— infecțiile acute, ca febra tifoidă, botulismul, pneumonia virotică, după o latență de aproximativ două săptămîni, pot determina o criză de porfirie.

Diagnosticul de laborator : vezi „Diagnosticul sindromului abdominal al porfiriei acute intermitente".

Evoluție. Atingerea motorie, care constituie dominanta tabloului neurologic, este o paralizie flască de tip periferic, care se însoțește de o areflexie osteotendinoasă generalizată sau parcelară, după caz și cu o evoluție către o amiotrofie extrem de marcată, realizînd un adevărat defect muscular, la care se adaugă mici tulburări trofice ale tegumentelor.

Alteori, după cîteva săptămîni sau luni de la debut, începe o recuperare motorie lentă, care se întinde pe o durată de peste un an sau chiar un an și jumătate, de la caz la caz, ducînd uneori la vindecare și, ceea ce este remarcabil, chiar fără sechele sau cu urmări de importanță minoră.

Fenomenele subiective, ca parestezиile și crampele, atît de frecvente în perioada care precedă paraliziile, dispar și ele progresiv ; același lucru se poate spune și despre durerile membrelor care inițial au obligat pacientul la ingerarea unor medicamente periculoase, în sensul riscului de declanșare a manifestărilor descrise. Alteori ele persistă, dar sub o formă moderată, fiind reduse la o sensibilitate exagerată a grupelor musculare la presiune sau cu ocazia efectuării unor mișcări pasive.

Evoluția bolii cu interesarea unor nervi cranieni, ca facialul, hipoglosul, accesoriul, nervii motori ai ochiului

Scanned with OKEN Scanner

uni- sau bilateral, este obişnuită. În cele mai multe cazuri rămîn indemni trigemenul şi acustico-vestibularul (282, 283).

Complicaţii. În mod excepţional bolnavul poate rămîne cu o perturbare a sensibilităţii termoalgice sau a celei profunde.

Sînt de asemenea foarte rare tulburările sfincteriene, iar lichidul cefalorahidian este de obicei normal.

Complicaţia majoră constă în apariţia tulburărilor respiratorii, care dau, în esenţă, gravitatea bolii, punînd viaţa bolnavului în pericol. După cum s-a mai arătat, acestea sînt fie de natură periferică, prin atingerea muşchilor respinatori, fie de natură centrală, prin interesarea centrilor bulbari. Crizele convulsive, deşi considerate de unii ca o complicaţie a bolii, pot marca debutul ei. Ele pot apărea o singură dată sau în repetate rînduri. Se însoţesc, uneori, de o amauroză trecătoare şi pot fi confundate atunci cu o pseudouremie acută.

Nu sînt neobişnuite nici crizele focale sau de tip jacksonian, ca şi alte manifestări cerebrale focale sub formă de hemipareze sau afazie. Au fost semnalate şi manifestări de tip extrapiramidal, în sensul unui sindrom parkinsonian (287, 236).

G. Bodechtel remarcă, printre complicaţiile cu caracter localizat, „sîngerările nevritice" ale mîinilor, ca şi unele tulburări trofice ale pielii, puţin exprimate.

Complicaţia cea mai de temut a porfiriei acute o reprezintă, desigur, moartea prin paralizie respinatorie spinală sau paralizie bulbară acută motorie. Această situaţie clinică gravă impune efectuarea, fără preget, a traheotomiei şi instituirea protezei respinatorii (Bodechtel, 274).

Fiziopatogenie. Cauzele şi mecanismul de producere a sindromului neurologic se confundă cu cele ale porfiriei propriu-zise, primul fiind o componentă a tabloului clinic larg al bolii.

Mecanismul de producere a neuropatiei propriu-zise nu este cunoscut încă. S-a emis ipoteza că o substanţă vasoconstrictoare poate fi responsabilă de precipitarea simptomelor.

Paralizia poate fi produsă la om prin injectarea de hemoporfirină hidroclorică, iar la animale, prin injectarea de uroporfirină şi expunere la razele ultraviolete. Totuşi,

Scanned with OKEN Scanner

nu s-a identificat întotdeauna în timpul crizelor porfirina în urinile bolnavilor cunoscuți.

Cavanagh, împreună cu Mellick (1965) (289) și apoi cu Ridley (1967), au postulat că în porfiria acută intermitentă poate fi o depleție de piridoxalfosfat, datorită unei cereri excesive din partea unei enzime active crescute anormal — AAL-sintetaza — al cărui cofactor este. Deficiența este agravată, probabil, de excesul de zinc și de cupru.

Factorii precipitanți se întind pe o arie largă, fiind reprezentați de cauze dintre cele mai diferite, cu sau fără înrudire între ele. Printre acestea se citează cauze ocazionale, care au fost deja menționate la capitolul „Cadru general".

Alterările fiziopatologice survenite în cadrul sindromului neurologic al porfiriei acute, finalizate prin leziuni organice (ca demielinizarea), recunosc aceeași cauză ca și perturbarea metabolismului porfirinic, și anume leziunea biochimică. Acest postulat a reieșit din constatarea, verificată de numeroși autori, că porfirinele izolate pînă în prezent nu sînt toxice.

Rimington și colab. (133) au invocat drept cauză a leziunilor nervoase deficitul de acid pantotenic, care provoacă o scădere subnormală a acetilcolinei, concomitent producîndu-se focare de demielinizare a nervilor periferici și la nivelul cordoanelor spinale.

Mecanismul este simplu : acidul pantotenic, fiind un compus al coenzimei A, participă la sinteza acetilcolinei. Scăderea cantității primului afectează producerea celui din urmă.

Autorii mai consideră că leziunea biochimică care are drept consecință alterarea structurilor nervoase se produce și la nivelul ATP, a cărei sinteză este inhibată de toxicele care apar în porfiria acută intermitentă. În acest mod, procesele dependente de ATP, ca sinteza acetilcolinei și alte procese de acetilare, scad.

Anatomie patologică. Modificările organice lipsesc inițial ; de asemenea, lipsesc leziunile histopatologice ale sistemului nervos central și periferic în formele de porfirie cu evoluție rapidă fatală (290).

Scanned with OKEN Scanner

În formele cu o evoluție mai puțin acută s-au pus în evidență zone de demielinizare cu sau fără distrugerea cilindraxilor în nervii periferici, cu efecte retrograde asupra celulelor motorii ale cordoanelor medulare, cît și în trunchiul cerebral (283, 290). L. Agostini a arătat că datele anatomopatologice sînt adesea complicate de efectele anoxiei, care apare în timpul convulsiilor și al paraliziei respiratorii.

Leziunile celulare nervoase apar mai ales în celulele cornului anterior, în ganglionii spinali, în cerebel, în nucleul dorsal al vagului și în plexul celiac (John A. Aita, 270). La nivelul coarnelor anterioare, leziunile de structură ale celulelor se pot adînci pînă la liza celulară totală (282, 283).

Leziunile nervilor periferici explică tetraplegia, asociată cu tulburări de sensibilitate localizate distal. Leziunile nucleilor bulbari explică tulburările de deglutiție, fonație și respirație cu deznodămînt fatal.

Leziunile vasculare întîlnite se caracterizează prin endotelită, cu degenerare pseudohialină a capilarelor, infiltrate perivasculare, microhemoragii și, în fine, edem meningocerebral. Aceste leziuni sînt urmate de modificări neuronale de tip ischemic și proliferări ale gliei perivasculare în cortexul cerebral și substanța albă. Cu multă probabilitate ele agravează leziunile metabolice. În orice caz, domină tabloul histopatologic al sistemului nervos central (Kreindler, Poilici și V. Ionășescu, — 291, 292, 415).

G. Bodechtel arată că, la 3—6 luni după criză, se inițiază un proces de regenerare a axonului și tecii de mielină, pornind de la celula rămasă intactă. Numai distrugerile celulelor nucleilor sînt ireversibile. În procesele ulterioare, manifestările anatomopatologice cu expresie maximă apar în zonele cu atrofii nucleare reziduale, realizînd, din punct de vedere clinic, paraliziile restante postporfirinice, care nu trebuie etichetate ca „polinevrite cronice", ci ca sechele ale polineuropatiei porfirice.

Pentru a distinge mai bine locul neuropatiei porfirice în familia mare a leziunilor histopatologice de acest tip, redăm clasificarea lui John A. Simpson (293), ce-i drept cam limitată, dar suficient de orientativă, în același timp, în această direcție :

Scanned with OKEN Scanner

I. Neuropatii axonale primare
   a) Distrofice
   b) Degenerative-carențe vitaminice ; porfirie acută
   c) Toxice
II. Neuropatii segmentale demielinizante *(a, b, c)*
III. Interstițiale (hipertrofice, infiltrative, inflamatorii, vasculare, traumatice).

Dificultățile întîmpinate de întocmirea unui astfel de tablou sînt inerente, atît degenerarea neuronului, cît și demielinizarea segmentară fiind comune porfiriei acute intermitente.

În încheiere, este locul să arătăm că factorul vascular, asupra căruia au atras atenția Denny-Brown și Sciarra încă din 1945, Voiculescu și Ionescu în 1956, Duma și colab. în 1959, și alți autori, alături de tulburările metabolice descrise, joacă un rol important în realizarea tabloului neurologic al porfiriei acute intermitente, poate agravînd leziunile metabolice existente.

Este ilustrativ, în acest sens, să arătăm de exemplu că leziunile din *vasa vasorum* grăbesc procesul demielinizării nervilor periferici.

IV. Sindromul psihiatric

Cadru general. Este frecvent întîlnit, constatîndu-se în 20—30% din porfirii. Poate fi asociat sindromului neurologic, conferindu-i un aspect particular, sau poate fi întîlnit de sine stătător, descoperit uneori în antecedentele bolnavului. Foarte des el are un caracter frust, limitat la unele tulburări discrete, ca iritabilitate, anxietate sau mergînd pînă la crize pitiatice. Alteori, poate împrumuta forme grave de tulburări depresive sau hipomaniacale sau realizează tablouri psihotice, stări confuzionale cu onirisme, forme cu dezorientare de tip korsakoffian.

Așa cum au arătat mai mulți autori, printre care I. Lapresle, caracteristica generală comună tuturor acestor tulburări o constituie marea lor variabilitate la un același individ, ca și evoluția în puseuri.

Manifestări clinice. Încercînd să stabilească un substrat patogenic mai bine conturat acestor tulburări care

realizează sindromul psihiatric, H. Matiar-Vahar şi E. Lungershausen (236) disting trei grupe mari de manifestări:

a) reacţii de bază *(Untergrundreaktionen)*;

b) reacţii de fond *(Hintergrundreaktionen)*;

c) psihoze fundamentate pe suferinţe somatice.

a) În prima categorie autorii includ unele tulburări psihice care pot precede cu mult timp manifestările clinice la stigmatizaţii porfirinici. Acestea au fost cunoscute încă de Günther, care le-a descris la indivizi „nevropaţi" hipersensibili, iritabili. Mai tîrziu, Ewald le etichetează ca pe o „pseudoneurastenie organic condiţionată".

Marea labilitate psihică caracteristică acestor bolnavi, care după prima criză de porfirie capătă o pregnanţă prin manifestările complexului de simptome neurovegetative, a fost considerată de Schmid (273) şi Stich (237, 295) ca reprezentînd oscilaţii ale fondului constituţional psihic, care nu sînt condiţionate de experienţa vieţii: pe această canava se brodează acele manifestări care sînt expresia metabolismului porfirinic alterat, reproducînd un aspect variabil permanent, de boală sau de sănătate aparentă.

Pe un asemenea teren survin cel mai des aspecte de stări depresive, de „cedare" a tonusului psihic, cu manifestări neurastenice sau aspecte foarte înrudite cu cele din cadrul anumitor psihopatii. Astfel de manifestări nu sînt apanajul exclusiv al terenului porfirinic, ci pot apărea identic în orice boală organică. K. E. Scheid, de exemplu, le-a descris în cursul unor boli infecţioase (296).

b) A doua categorie de tulburări psihice o alcătuiesc cele constituite prin adăugarea modificărilor de fond *(Hintergrund)* la oscilaţiile de bază, aspect care are loc după crizele grave porfirice.

Este mai mult ca sigur că după o criză gravă porfirică care i-a creat bolnavului senzaţia, exprimată sugestiv, de „trecere pe lîngă moarte" (datorită tulburărilor grave respiratorii, cu senzaţia iminentă de sufocaţie), acesta rămîne grevat psihoreactiv prin spectrul acelei „săbii a lui Damocles", care este recidiva.

S-au semnalat reacţii depresive foarte nete în asemenea cazuri.

c) Aspectul clasic al psihozelor pe fond somatic are ca simptom axial tulburările de conştiinţă. Modalităţile de

exprimare sînt foarte variate, de la obnubilarea uşoară cu nelinişte motorie şi anxietate, trecînd prin aspecte delirante cu halucinaţii optice şi acustice, pînă la stări comatoase (297, 298, 473, 475).

Cînd evoluează mai uşor, psihozele pe fond somatotrop se manifestă printr-o scădere a elanului de a trăi, o diminuare a impulsurilor pentru acţiune sau printr-un complex de simptome de tip hiperestezic emoţional, în sensul sindromului „de trecere" sau „intermediar" Wieck.

Marea galerie de manifestări — cuprinzînd aspecte psihopatice, tulburări neurastenice, psihoze aparent endogene, psihoze tipice pe fond somatic cu tulburări centrale de cunoştinţă şi toate tulburările din teritoriul percepţiei, senzaţiilor, imaginaţiei, afectului, al valorificării individuale a experienţei de viaţă, ca şi a memoriei — îndreptăţeşte epitetul de *„la petite simulatrice"* acordat porfiriei acute intermitente de către Waldenström.

Diagnostic. Atunci cînd unele alterări grave, psihice, ca cele de criză sau ca schizofrenia sau halucinoza acută apar mai ales fără polineuropatie, diagnosticul de porfirie este rareori sancţionat. Hadlick şi Radova, cercetînd urinile bolnavilor dintr-un ospiciu de alienaţi mintali, au descoperit psihoze porfirice neidentificate pînă atunci.

Diagnosticul este mai lesnicios atunci cînd psihiatrul remarcă tablouri schizoid-paranoid-halucinatorii sau aspecte catatonice la bolnavi conştienţi, deoarece acestea impun testarea porfobilinogenului (incolor) în urină, prin reacţia Watson-Schwartz. Folosind acest procedeu şi în unele polineuropatii, N. Scheid a înregistrat succese punînd diagnosticul de porfirie (300).

Stich atrage atenţia asupra faptului că boala este mult mai frecventă decît se crede şi, de aceea, în faţa unei tulburări de genul uneia dintre cele mai sus arătate, chiar cu o urină fără o culoare frapantă, trebuie să fie suspicionată porfinia şi efectuat testul Watson-Schwartz. Cu cît ne gîndim mai mult la această eventualitate, cu atît şansa de diagnostic este mai mare.

Fiziopatologia bolii a fost descrisă în capitolele precedente. Mecanismul de producere a manifestărilor psihice propriu-zise corespunde celui al modului de apariţie a episodului confuzional în general.

Episodul confuzional este un răspuns postagresiv nespecific, reprezentînd un stadiu de decompensare neuronală momentană. În forme clinice variate, ultimul stadiu este demența sau moartea. Factorii declanșanți variați recunoscuți sînt cei toxici, endocrini, metabolici generali sau speciali (299).

Aceștia acționează pe un teren neuropsihic fragil. De obicei, anxietatea morbidă reprezintă, în majoritatea cazurilor, fondul acestor episoade acute.

Într-o luptă din ce în ce mai dificilă, anxiosul caută o soluție. Aceasta este anormală, dar este singura pe care o găsește. Ea capătă o tonalitate particulară, psihică și biologică, pentru că este tributară unei stări metabolice anterior perturbate.

Episodul confuzional este o stare de „criză" care caută să compenseze o stare crescîndă de supratensiune psihică. Reprezintă o expresie nespecifică a unei dezordini neuronice, de asemenea nespecifică, și un răspuns patologic la o stare de agresiune care se exprimă biologic prin două faze :

1. *Prima fază este o stare de luptă dezordonată.* Creșterea energiei metabolice conduce la o acumulare progresivă de ioni K^+, eliminare excesivă de ioni Na^+, determinînd o creștere a raportului K/Na. Se produc o suprapolarizare crescîndă și o hiperexcitabilitate neuronală.

Într-adevăr, deficiența relativă a Na^+ este aceea care realizează tabloul confuzional sau confuzo-oniric. Este de scurtă durată și trece neobservat.

2. *A doua fază corespunde unui stadiu de epuizare metabolică crescîndă.* Aceasta este faza prăbușirii, a capitulării, a acidozei decompensate, a invadării celulare de către ionii de Na^+ și a pierderii ionilor de K^+. Reprezintă prăbușirea raportului K/Na.

În rezumat, în timp ce tabloul clinic suferă modificări puține, tabloul biologic trece prin două stadii succesive :

— suprapolarizare momentană (hiperexcitabilitate) — exces de K^+ ;

— depolarizare catastrofică (hipoexcitabilitate) — exces de Na^+.

Pentru realizarea unui astfel de sindrom trebuie să existe :

Scanned with OKEN Scanner

a) o atingere metabolică oarecare ;

b) o fragilitate neuropsihică particulară, dominată de o anxietate morbidă, din ce în ce mai intensă ;

c) circumstanțe traumatizante majore.

Evoluție. Sindromul psihiatric al porfiriei acute are o evoluție neregulată, în puseuri brutale și scurte, realizînd tablouri variabile la același bolnav.

Evoluția generală a bolii. Mortalitatea prin această boală a scăzut mult față de deceniile trecute. Statistica raportată de Waldenström în 1937, care menționa o mortalitate de 60—70%, a fost mult ameliorată, Stich înregistrînd, în 1959, o mortalitate de 25%. Explicația rezidă într-o mai rapidă și corectă recunoaștere a bolii, ceea ce a scăzut numărul erorilor terapeutice. Prin abținerea de la medicația cu barbiturice, cloroform, sulfamide, în fața unor cazuri de tulburări psihice (suspectate ca porfirie), au fost înlăturate evoluții cu deznodămînt fatal.

Boala poate evolua astfel un număr mai mare de ani, prezentînd perioade de „atacuri", separate prin perioade de latență, variabile ca durată. Recidivele pot îmbrăca aspecte clinice deosebite după predominanța unuia din sindroame sau după asocierea lor.

Prognosticul bolii, în ciuda, riscului letal mult scăzut în ultimii ani, rămîne totuși rezervat.

Forma latentă

Forma latentă a porfiriei se caracterizează prin absența totală a manifestărilor clinice ale bolii, indiferent care ar fi acestea (abdominale, neurologice sau psihiatrice). Din punct de vedere biologic, ea nu se deosebește calitativ de forma manifestă a porfiriei, tulburarea fundamentală constatînd o supraproducție de porfobilinogen, care este excretat în cantități mari prin urină. Deși acesta este incolor, urina care-l conține își închide culoarea treptat pînă la cafeniu-negru, datorită formării, prin oxidare mai ales, a uroporfirinei III. Așadar, examenul urinii proaspete poate fi înșelător.

Sub forma sa latentă, porfiria acută intermitentă poate debuta în 25% din cazuri, evoluînd astfel o perioadă mai lungă sau mai scurtă, pînă în momentul instalării unora

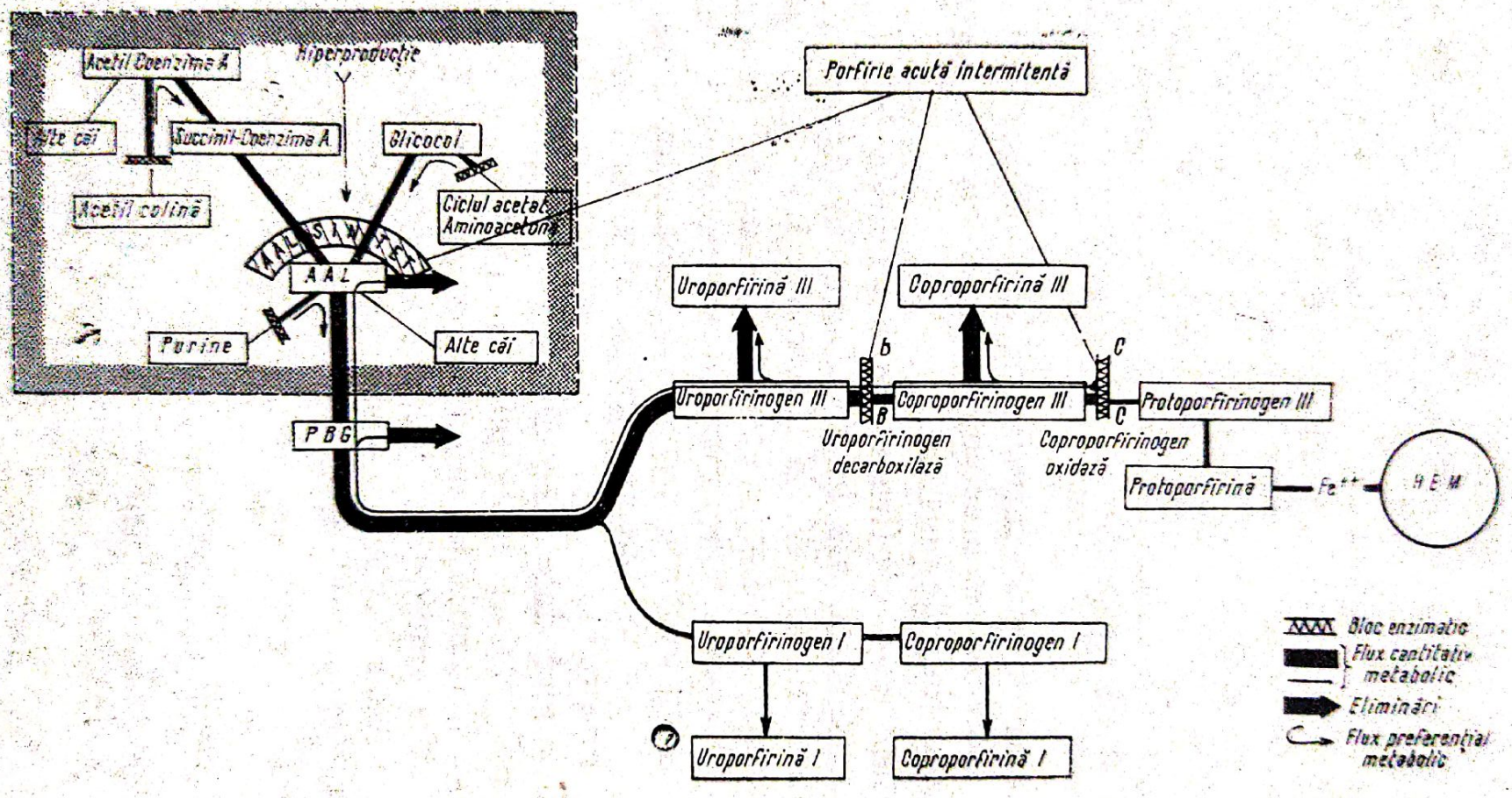


Fig. 30. — Fiziopatogenia porfiriei acute intermitente

Scanned with OKEN Scanner

sau mai multor semne sau chiar sindroame, după cum s-a descris mai sus.

Există însă cazuri de evoluție latentă în tot cursul vieții bolnavului, acestea constituind, după părerea mai multor autori, forme a căror incidență este mai mare decît a celor manifeste. Bolnavii a căror porfirie îmbracă de la început și pînă la sfîrșit forma latentă a bolii sînt depistați fie întîmplător, fie cu prilejul unor anchete efectuate printre rude. Depistarea incidentală se face cu ocazia colectării urinii pentru efectuarea unor probe de laborator vizînd alte afecțiuni (boli renale, cardiace, diabet etc.); cînd urina, prin culoarea sa modificată (datorită trecerii porfobilinogenului în uroporfirină III), atrage atenția clinicianului.

Mai frecvente sînt cazurile *latente* depistate în urma anchetelor sistematice efectuate printre rudele bolnavului cu forme potențiale de porfirie.

Acest fapt este confirmat de cercetările lui J. Waldenström, în Suedia, ale lui G. Dean, în Africa de Sud, ca și de lucrările lui W. H. Mahood și H. Killough din 1966 (12), care, cu ocazia identificării a trei bolnavi, au putut depista încă 22 de stigmatizați cu această tară genetică numai cu ajutorul testelor de laborator, deoarece ei nu prezentau nici un element clinic care ar fi putut trezi bănuiala asupra bolii.

Nu există încă date care să permită corelarea între intensitatea tulburărilor metabolice și forma de exprimare clinică a bolii, manifestă sau latentă. Se pare că procesul unor acumulări cantitative dismetabolice, cu reflectări calitative exterioare, trebuie considerat în acest caz în contextul unor factori mult mai complecși și în orice caz încă neelucidați.

Porfiria cutanată tardivă ereditară (porphyria cutaneea tarda hereditaria) (Protocoproporfiria Waldenström)

Cu toate că manifestările cutanate rămîn de cele mai multe ori singurele forme de exprimare a bolii în tot cursul evoluției sale, lucrări dintre cele mai recente, ca

cele ale lui Tschudy și Roman (75, 35, 9), clasează afecțiunea în grupul porfiriilor mixte. Justificarea este dată de prezența semnelor nervoase și abdominale cu eliminare de porfobilinogen, deși aceste fenomene intră rar în tabloul porfiriei *cutanea tarda hereditaria* (P.C.T.H.).

Etiologie. Răspîndită pe tot globul, P.C.T.H. prezintă sensibil egal aceeași *incidență* cu porfiria acută intermitentă.

Sex. După unele statistici, este atins cu mare pondere sexul masculin (80% din cazuri), în timp ce alte lucrări atestă o incidență egală la cele două sexe.

Vîrstă. Boala se poate manifesta la toate vîrstele, cu deosebire la vîrsta adultă.

Alcoolismul este factorul etiologic declanșant cel mai frecvent și cel mai constant.

Factori carențiali. Dintre factorii carențiali, subnutriția și postul sînt cel mai des întîlnite.

Diabetul este considerat că ar prepara terenul, favorizînd apariția P.C.T.H.

Sifilisul poate fi incriminat prin interesarea hepatică sau terapeutică (mercur, arsen, bismut).

Factorii chimici care pot declanșa accesele porfirice, după Granick (120), sînt clasați astfel :

Hipnotice : sedormid (alil-izopropil-acetilcarbamida), alil-izopropil-acetamida-sulfone.

Barbiturice : hidantoina, meprobamatul, glutetimidul (Doriden), metiprilen (Noludar), clordiazepoxid (Librium).

Derivați ai acidului cresotinic (cresotinamida : 2-alil-iloxi-3-metil benzamida, trimetil benzamida).

Derivații piridinei : dicarbetoxidihidrocolidina (DDC), griseofulvina.

Steroizi : progesteron, testosteron, estradiol, estrona.

Grupe diverse : hexaclorbenzen, cloretan, mentol, antipirina.

Această înșiruire de factoni chimici nu este exhaustivă. Sinteza unor noi medicamente și substanțe chimice, atît de prodigioase în ultimul timp, va aduce, desigur, în discuție noi factori declanșatori ai porfiriilor.

Genetic, după părerea majorității autorilor, boala se transmite ca o caracteristică mendeliană dominantă autosomală.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologie

Sindromul dermatologic. Dominanta clinică a bolii o constituie simptomatologia cutanată, astăzi bine cunoscută, datorită unor lucrări ca cele ale lui Brunsting (265, 435), Bolgert (343, 436) și alții, în care s-au descris toate elementele semiologice, inclusiv unele leziuni ale țesutului conjunctiv dermic, asupra cărora s-a insistat în ultimii ani.

1. *Bulele* constituie unul din semnele cardinale și de obicei primele manifestări clinice ale bolii.

Sediu. Ele apar pe porțiunile de tegumente descoperite, în special în locurile în care pielea vine în contact mai intim cu cartilajele și oasele și mai rar în regiunile unde acestea au un pat de amortizare musculos sau grăsos.

Ele sînt declanșate de expunerea la lumina solară și, uneori, de traumatisme de intensitate diferită acționînd pe porțiuni de piele în prealabil fotosensibilizate (479).

La mîini, acestea ocupă fața dorsală, cu predilecție în dreptul articulațiilor metacarpofalangiene, baza degetelor, la nivelul articulațiilor radiocarpiene și pe fața dorsală a antebrațelor. În schimb, după Bolgert, Lang și Walhar, fețele palmare sînt foarte rar interesate.

Fig. 31. — Bule și ulcerații pe fața dorsală a mîinii (după Perrot H.)

La față, bulele se instalează pe oricare regiune a ei. Atunci cînd sînt localizate pe regiunea cefei, sînt de volum mai mare și iau un aspect crustos, asemănător unei piodermite stafilococice.

Cele localizate pe marginea liberă a urechii evoluează, de cele mai multe ori, către leziuni definitive de scleroză retractilă.

Apariția bulelor pe tegumentele decolteului presternal, pe regiunea anterioară a gambelor și genunchilor survine atunci cînd acestea nu sînt protejate vestimentar și vin astfel în contact cu razele solare.

Ele apar de asemenea pe zonele de alopecie frontală, avînd în cazul acestei localizări o evoluție torpidă și către scleroză, extinzînd în același timp alopecia (Tappeiner, 1953).

Apariția bulelor se face în puseuri și este precedată, uneori, de prurit, iar alteori de senzația de tensiune intradermică.

Depășesc rareori numărul de zece elemente, au baza puțin mai îngustă, diametrul în jurul a 20 mm și un conținut lichid de aspect citrin sau hemoragic.

În mod obișnuit, evoluția leziunii buloase este de cîteva zile (două-trei), după care timp capacul cade, lăsînd o ulcerație de culoare roză, zemuindă, care se acoperă apoi cu o crustă, care durează una sau două săptămîni.

Vindecarea lasă în urma ei cicatrice de formă rotundă, pigmentate sau albicioase, uneori atrofice, care, atunci cînd confluează între ele, dau o imagine pestriță.

Nu rareori vindecarea se soldează cu apariția unor *microchisturi* pe locurile unde anterior au evoluat bulele.

Ele sînt de mărimi diferite, putînd varia între mărimea unei gămălii de ac pînă la aceea a unui bob de fasole. Sînt slab aderente la țesuturile subiacente.

Deși microchisturile nu sînt patognomonice pentru P.C.T.H., ele sînt evocatoare prin dispoziția lor.

Alteori, pe locul vechilor bule se pot distinge *macule atrofice* de culoare roză, albă sau pigmentată, care, atunci cînd confluează, realizează un aspect eterogen.

Alteori, mai rar însă, bulele se pot infecta, proces care nu întîrzie cicatrizarea (Bolgert).

Scanned with OKEN Scanner

Este de menţionat că la copiii turci intoxicaţi cu hexaclorbenzen (porfiria turcă), bulele au avut o evoluţie torpidă, de mai multe luni, şi vindecarea s-a făcut cu preţul unor cicatrice vicioase şi retractile.

Anatomopatologic, bulele se caracterizează prin sediul lor intramalpighian sau subcorneean.

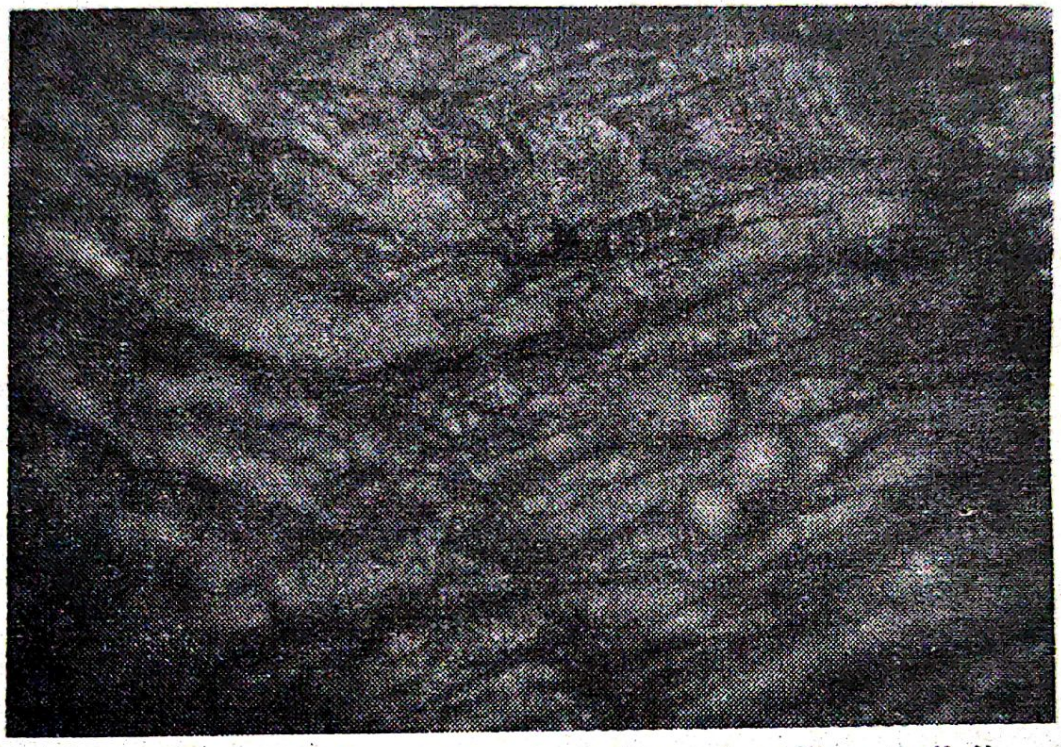


Fig. 32. — Microchisturi pe faţa dorsală a mîinii (după Perrot H.)

Fundul leziunii se sprijină pe derm, care are un aspect festonat, datorită dispoziţiei filiforme sau digitiforme a vilozităţilor, care nu sînt altceva decît papilele dermice cu capilarele foarte dilatate şi capitonate de un endoteliu turgescent.

Nu rareori pe planşeul bulei se găsesc orificiile de deschidere a unor microchisturi, care nu sînt altceva decît chisturi dezvoltate pe traiectul canalelor sudoripare.

Lumenul bulei este sărac în celule. În schimb, lichidul conţine mononucleare, polinucleare, foarte rare eozinofile şi, uneori, porfirine.

Capacul bulei este constituit din epiderm subţiat şi întins, peste care s-a adăugat un strat de hiper- sau parakeratoză.

Scanned with OKEN Scanner

Nu rareori apariţia bulelor poate fi precedată de excoriaţii sau ulceraţii sîngerînde.

Barnes şi Marshall citează cazuri în care ulceraţiile s-au manifestat cu o lungă perioadă de timp — unele pînă la doi ani — înainte de apariţia bulelor.

Ele sînt provocate de traumatisme minore sau de presiuni de mică importanţă, traducînd astfel o fragilitate cutanată deosebită.

H. Perrot (121) citează cazul unui pacient care nu putea nici să întoarcă cheia de contact a maşinii fără a-şi leza tegumentele mîinii ; acelaşi autor semnalează cazul unui alt bolnav, care, la simpla atingere a pielii feţei cu maşina de bărbierit, declanşa apariţia unor excoriaţii evidente şi, în fine, cazul unui bolnav care îşi decola lambouri întinse de piele de pe regiunea presternală la efectuarea toaletei matinale. Aceste decolări traumatice survin mai ales în regiunile descoperite şi în mod special pe mîini. Uneori, fragilitatea cutanată capătă un alt mod de expresie, de pildă reproducînd aşa-numitul fenomen Kobner, care constă în apariţia unor microbule, după o latenţă de 12 la 48 de ore de la efectuarea gratajului pielii cu un ac. Faptul a fost menţionat şi de E. Ionescu (437), cu diferenţa că perioada de latenţă amintită a fost mai lungă (de la 8 la 12 zile). Acest semn are şi o valoare de criteriu pentru aprecierea modului de evoluţie a fragilităţii cutanate.

2. *Pigmentaţia* se constată frecvent în cursul P.C.T.H. şi poate constitui primul semn cutanat. Se localizează de preferinţă pe regiunea temporomalară şi periorbitară, fără să atingă însă mucoasele.

Este de aspect foarte variabil şi rareori îmbracă înfăţişarea de melanodermie generalizată.

Culoarea pigmentaţiei este diferită : de „frunză moartă" (D. Colomb, 438), gri-murdar, cu aspect de melanoză purpurică negricioasă (H. Dannenberg, 439) sau de enitem solar.

3. *Hipertricoza* este de obicei discretă, localizată în regiunile temporomalare, mai rar pe faţa dorsală a antebraţelor şi a falangelor, spre deosebire de hipertricoza din porfiria turcă, unde este generalizată şi bine dezvoltată, con-

ferind un aspect particular de „copii-maimuță" (C. Çam, 134, 138).

4. *Interesarea fanerelor* constă în închiderea culorii părului și mutilarea unghiilor, așa cum de altfel s-a observat și în intoxicația cu hexaclorbenzen.

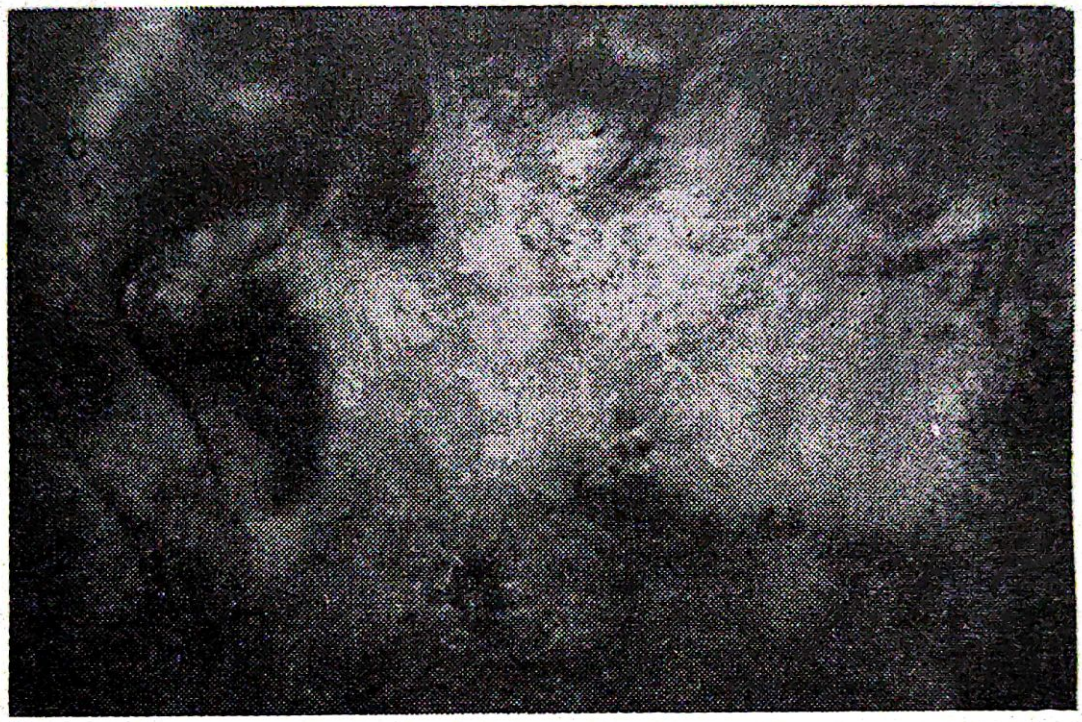


Fig. 33. — Placă sclerodermiformă a regiunii jugale și mutilația lobului urechii (după Perrot H.)

În afară de leziunile dermatologice descrise mai sus, tulburarea metabolismului pirolilor poate interesa și țesutul conjunctiv, determinînd o serie de modificări :

— *Procese de elastoză cutanată,* care imprimă bolnavului o tentă ca de ceară, de piele senilă (435, 265), iar pe regiunea cefei, după Bolgert, cu aspect de piele romboidală ; alteori, elastoza cutanată mimează elastomul difuz Dubreuilh, pielea „în coajă de lămîie" Milian (J. Bowda, 449) sau elastoidoza chistică și nodulară Favre și Racouchot (440, 441) ;

— *procese sclerodermiforme* au fost semnalate prima dată de Günther, în cursul unei porfirii cu evoluție cronică, și apoi de Kreibisch, în 1923.

Acest tip de leziuni afectează circa două treimi din totalul bolnavilor de P.C.T.H. și apar de obicei după o

evoluție a acesteia de cîțiva ani, fără ca debutul lor să fie condiționat de leziuni buloase anterioare.

Sediul mai frecvent observat îl constituie regiunile tegumentare de obicei neacoperite de pe față, gît, membrele superioare (442) și mult mai rar porțiunile de piele acoperită, ca regiunea interscapulară, dorsolombară, centura pelviană, spațiul popliteu.

Fig. 34. — Mutilații ale extremităților digitale (după Perrot H.)

Din punct de vedere clinic, aceste leziuni sclerodermiforme îmbracă înfățișări diferite ca :

— *sclerodactilia,* care este cea mai frecventă, ea urmînd leziunilor buloase;

— *sclerodermia generalizată,* întîlnită excepțional ;

— *formele mutilante* apar foarte rar ; acestea au fost, în schimb, frecvent observate în cursul porfiriei prin hexaclorbenzen (Turcia), unde s-au întîlnit în 1/3 din cazuri după o evoluție de aproape doi ani de la apariția semnelor de porfirie cutanată. Ele s-au tradus prin mutilări ale extremităților degetelor, însoțite de sechestre osoase ;

— *formele* atrofice, situate de obicei pe părțile tegumentelor descoperite, sînt de o frecvență relativă.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere clinic, se traduc prin placarde cu limite neprecise, de culoare albicioasă, gălbuie sau rozată, ori prin pete sau picături de aceleași culori.

Alopecia survine și ea destul de frecvent, urmînd sau nu leziunile buloase, sub formă de arii multiple sau, atunci cînd leziunile sînt mai întinse, luînd forma de pseudopeladă.

Cînd aceste leziuni atrofice cuprind fața, fizionomia bolnavului se schimbă: orificiile se strîmtorează, buzele se subțiază și apare figura de mască.

Histopatologic, se remarcă epidermul subțiat, turtit, cu membrana bazală rectilinie. Dermul, cu fibrele elastice subțiate și tasate, este năpădit de țesut conjunctiv scleros și fibros. În el se deosebesc ușor infiltrate inflamatorii de tip limfocitar, elemente pilosebacee și sudorale, capilare dilatate, telangiectazice și calcifieri care merg pînă în dermul profund și hipoderm.

Toate acestea dau aspectul de atrofie dermoepidermică asemănătoare cu sclerodermia, de care, de altfel, aceste tipuri sclerodermiforme din porfiria cutanată sînt foarte mult apropiate.

Este de menționat că în interiorul leziunilor sclerodermiforme apar de multe ori depozite de calciu sub formă de concrețiuni, în special în leziunile care afectează fața și regiunea presternală, iar într-un număr mai redus de cazuri, leziuni cu aspect de calcinoză difuză (Borda, 440).

Procese inflamatorii complicate de fistule se pot întîlni de asemenea pe fondul acestor leziuni.

S-a mai citat în cursul P.C.T.H. apariția de *miozite scleroase retractile* interesînd mușchii brațului și ai antebrațului, care au mers pînă la atrofia și induratia mușchilor centurii scapulare.

De asemenea este de menționat posibilitatea ca în cursul evoluției P.C.T.H. să apară și aspecte de *mucinoză mixedematoasă* sau de *hialinoză*. Ultima este constituită din benzi sau mase de substanță hialină, de aspect amorf, care aderă la membrana bazală a epidermului.

Mecanismul fiziopatologic al alterărilor țesutului conjunctiv dermic în P.C.T.H. este legat în prezent de acțiunea porfirinelor fotosensibilizante, rezultate dintr-o vi-

ciere a metabolismului pirolilor, activaţi de lumina cu o anumită lungime de undă.

Mecanismul general fiziopatogenic este tratat şi în partea a II-a, la capitolul „Consideraţii generale finale".

Sindromul digestiv. Deşi tabloul dermatologic domină de departe simptomatologia clinică a porfiriei cutanate tarda hereditare (protocoproporfiria Waldenström), totuşi o serie de simptome digestive neurologice, psihiatrice etc. vin să se adauge, conturînd astfel tabloul general al bolii.

Este drept că aceste simptome sînt mai rare, totuşi posibile.

Semne digestive. Deşi Bolgert afirma că în P.C.T.H. semnele digestive sînt absente, totuşi la un număr de bolnavi ele pot apărea sub forme diferite :

— *Crize abdominale dureroase* de intensitatea celor din P.A.I., traduse prin dureri difuze abdominale, prin vărsături, însoţite de emisiuni de urini de culoare închisă.

Este de subliniat că unele dintre aceste crize au apărut după droguri declanşatoare ale porfiriei acute şi intermitente (anestezie generală, hormoni estrogeni, barbiturice etc.), precedînd adeseori cu mult timp apariţia bulelor.

— Alteori, tulburările digestive se traduc, după Ippen (363, 364), prin semne mai puţin sistematizate ca : greutate în hipocondrul drept, gust amar, balonări, migrene, constipaţii, icter — toate traducînd o stare de alterare minoră a ficatului.

De altfel, hepatomegalia este constantă în cursul P.C.T.H., după Berman (443) ficatul fiind mereu dur şi uneori puţin sensibil.

Negăsindu-se nici un paralelism între hepatomegalie, consumul de alcool sau alte alterări organice ale ficatului, tentaţia este de a o explica ca fiind secundară tulburărilor metabolismului pirolilor. Diverşi autori aduc în sprijinul acestei ipoteze faptul că cea mai mare parte a semnelor funcţionale au cedat în urma tratamentului P.C.T.H.

Studiile făcute pentru a pune în evidenţă starea funcţională a ficatului au dus la concluzia că ea este inconstant perturbată în cursul porfiriilor cutanate.

Din punct de vedere histopatologic, ficatul prezintă leziuni foarte variate şi nespecifice pentru boala în sine.

Scanned with OKEN Scanner

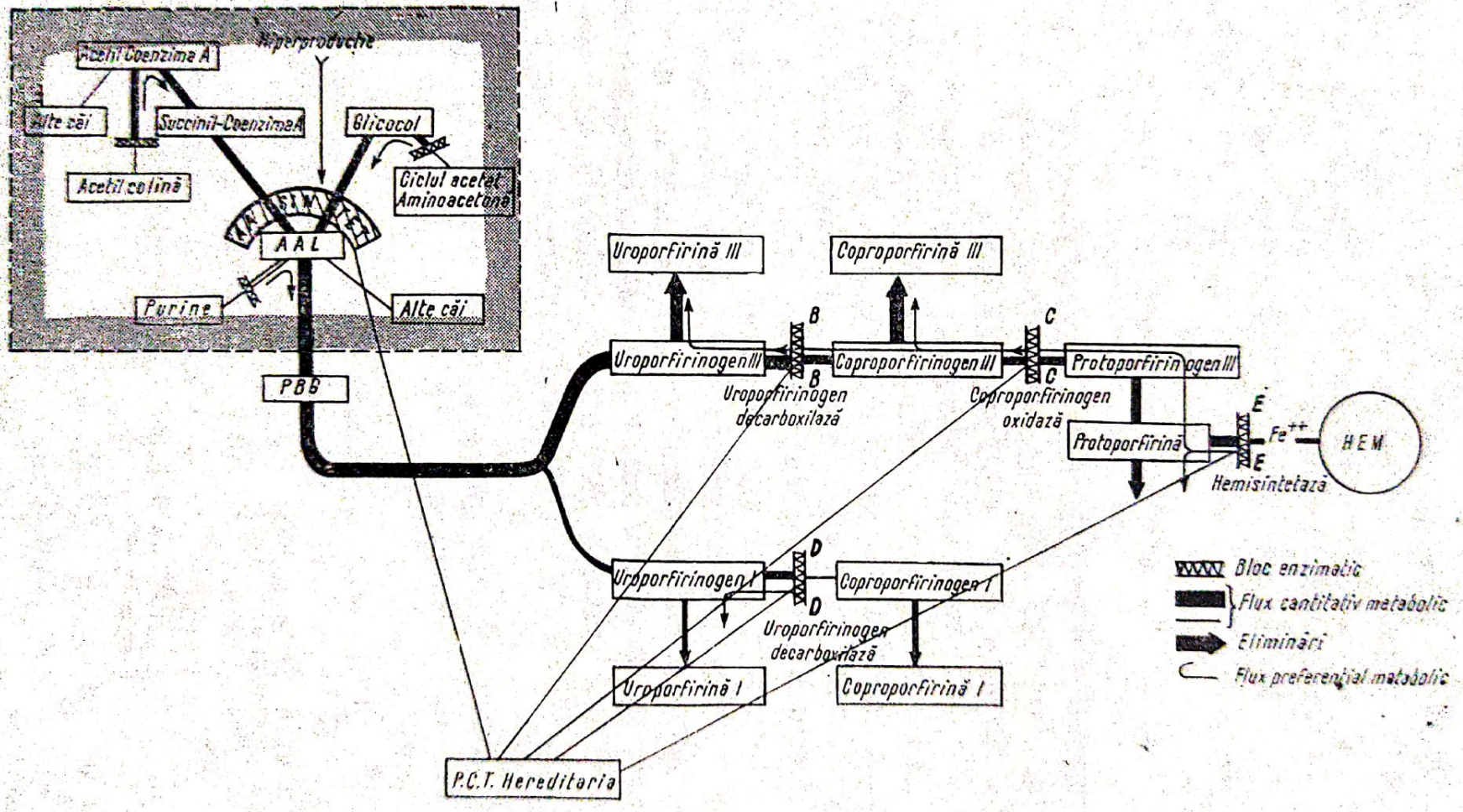


Fig. 35. — Fiziopatogenia porfiriei cutanate tardive ereditare

Scanned with OKEN Scanner

Astfel au fost descrise leziuni de steatoză, pe care Toppi și Nazzaro (444) o găsesc la 7 bolnavi din 8, Kreutzfeld (445) la 17 din 31, iar de Perrot la 3 din 4 bolnavi.

Fibroza, constînd în proliferare fibroblastică și conjunctivă, cu tendința la scleroză, este întîlnită în 50% din cazuri, iar leziunile de ciroză, în 28% din cazuri de către Uys.

Waldenström, ca și Ippen descriu infiltrații celulare de tip limfomonocitar în 50% din cazuri, cu sediu în interiorul lobulilor și în spațiile portale.

Bădănoiu și colab. (446), prin studii imunofluorescente, au pus în evidență, la 55 de cazuri din 75, anticorpi serici antihepatici, pe care îi consideră ca un proces secundar și de autoîntreținere.

Sindromul neuropsihic este frecvent întîlnit în cursul P.C.T.H. Predomină, în special, componenta psihică.

Exceptînd pe cele care ar putea fi incriminate ca de natură etilică, s-au descris o serie de tulburări apărute în cursul porfiriei cutanate, în care intoxicația etanolică era complet înlăturată. Astfel, au fost remarcate tulburări psihice de tip acut, asemănătoare celor din porfiria acută intermitentă, constînd în: impulsivitate, mitomanie, atitudini puerile, alteori teatrale, tentative de sinucidere etc.

S-au descris de asemenea crize comițiale, apărute uneori cu mult înaintea declanșării semnelor cutanate.

Tulburări asociate P.C.T.H.:

— *Diabetul*, după date statistice recente, este asociat în proporție de 20—25%. El poate să apară în cursul porfiriei și atunci este considerat ca o complicație a acesteia; sau tulburarea metabolică a pirolilor poate să apară pe fondul unui diabet preexistent și atunci diabetul poate fi incriminat drept factor etiologic.

În prima situație, diabetul complicînd o P.C.T.H. este moderat, ușor de echilibrat și fără complicațiile inerente ale acestei afecțiuni.

— *Osteoporoza*, existentă în porfiria congenitală eritropoietică, este întîlnită și în P.C.T.H., putînd evolua pînă la fracturi multiple și tasări vertebrale (447).

Scanned with OKEN Scanner

— *Tulburările oculare* ţin de interesarea conjunctivei. Conjunctivita a fost semnalată foarte frecvent în cursul P.C.T.H., încît Berman (448) afirmă că ea este constantă, în timp ce Ippen (365) o cifrează numai la 50% din cazuri.

Există cazuri citate cînd tulburările conjunctivale au apărut înainte de declanşarea sindromului dermatologic, după cum există şi cazuri cînd ea a apărut cu evoluţie cronică, în cadrul bolii de bază.

Interesarea aparatului ocular este mult mai pregnantă în porfiriile sud-africane, în care, pe lîngă leziunile conjunctivale, au mai fost descrise : ectropion, blefarospasm, scleromalacie perforantă, bule conjunctivale cu aspect pemfigoid, ulceraţii ale corneei, keratite, cataracte, pete inelare sau depigmentate pe regiunea maculară, prezentînd fenomenul de fluorescenţă la lumina U.V. şi care ar fi specifice porfiriei (449).

S-au notat de asemenea, în rare cazuri, şi leziuni ale fundului de ochi.

— *Impotenţa* este notată în special la indivizii tineri. Ippen (450) o leagă indisolubil de porfirie pe motivul că a dispărut după tratamentul prin sîngerare.

Forme clinice :

Forma cutanată clasică este forma descrisă anterior, la care se adaugă frecvent semne minore digestive şi neuropsihice, la toate acestea asociindu-se sindromul biologic caracteristic acestor forme clinice de porfirie.

Forma cutanat-abdominală : sindromul dermatologic este precedat de tulburări digestive.

Forma cutanat-neurologică: tulburări nervoase apărute la distanţă după apariţia bulelor. Thiers (451) citează cazul unei femei care a făcut un accident tetraplegic la 4 luni după apariţia primelor bule.

Forma cutanat-psihică este caracterizată prin apariţia de tulburări psihice dificil de etichetat în antecedentele unor bolnavi de P.C.T.H.

Forme combinate. Potrivit părerilor lui Gajdos, aceste forme complexe survin în proporţie de 30% din cazurile de porfirie cutanată, în opoziţie cu părerile altor autori care le consideră excepţionale.

În acest context au fost descrise :

Scanned with OKEN Scanner

— Asocierea de *lupus eritematos acut difuz* cu porfiria hepatică (453, 454, 452), mai ales la femei, la care nu s-au putut evidenţia alţi factori declanşanţi în antecedente.

Asupra legăturilor posibile dintre aceste două afecţiuni s-a emis ipoteza unei cauze genetice comune sau a naturii primitive a porfiriei, care induce procese autoimunitare şi, în fine, s-a întrevăzut posibilitatea ca tulburarea metabolică porfirinică să fie o urmare a lupusului.

Popoff (455) a putut pune în evidenţă creştenea porfirinelor în urina unor bolnavi de lupus cronic.

— S-a mai evidenţiat asocierea de porfirie cutanată cu *boala Hodgkin, reticuloze, boala Waldenström* (macroglobulinemia) (456), *anemia hemolitică* (457, 458).

Este citat cazul menţionat de Waldenström, în care se asocia, la acelaşi bolnav, anemie hemolitică, leucopenie şi sclerodermie.

— Asocierea unei *tumori viscerale* cu porfiria cutanată tarda, deşi rară, merită să fie menţionată.

Astfel este binecunoscut cazul citat de Tio (262) : asociaţia de P.C.T.H. cu un adenom hepatic.

Înlăturarea tumorii a dus la vindecarea leziunilor cutanate şi revenirea la normal a excreţiei urinare de porfirine. Tumoarea conţinea cantităţi masive de porfirine şi prezenta fenomenul de fluorescenţă la lampa Wood. Cazuri sensibil asemănătoare au fost descrise de Waldenström (tumoare ovariană) şi Gajdos (timom).

Discuţia purtată este dacă tumoarea a indus tulburările metabolice sau dacă ţesutul tumoral a înmagazinat numai porfirinele existente în organism la acea dată.

Sindromul biologic :

— *În urină :* eliminarea de *urini închise,* de culoare roşie, asemănătoare vinului de Porto, este constantă în porfiria cutanată, dar cu corectivul că ele apar de obicei intermitent şi numai în timpul acceselor. Posibilitatea ca urinile închise să apară şi în perioadele de remisiune a bolii este de asemenea citată.

Expuse la lumina lămpii Wood, ele prezintă fenomenul de fluorescenţă, tradus prin culoarea „roză-portocalie".

Scanned with OKEN Scanner

Spectroscopic, porfirinele eliminate în cursul P.C.T.H. prezintă, de cele mai multe ori, două benzi de absorbţie. Acest fenomen fizic este legat de eliminarea lor sub forma unui complex metalic.

Eliminarea de *uroporfirine* în cantităţi variabile, dar apreciabile, este semnul biologic principal.

Sînt citate eliminări de ordinul miligramelor, faţă de normal, care este de 0—40 micrograme/24 de ore.

S-a constatat un paralelism între cantităţile eliminate şi severitatea bolii.

Uroporfirinele eliminate prin urini aparţin celor doi izomeri — I şi III —, cu predominanţa izomerului I, care, după T. Chu şi E. Chu (459), ar ajunge la valori de 60—80% din uroporfirinele eliminate.

Eliminări de *coproporfirine* în cantităţi apreciabile, dar sub nivelul uroporfirinelor. Perrot citează un caz cu descărcări urinare de 16 mg/24 de ore.

Spre deosebire de uroporfirinele eliminate, la care predomină izomerul I, pentru coproporfirine valorile ridicate sînt deţinute de izomerul III, care, potrivit părerii lui T. Chu şi E. Chu (459), ajung la 50—80% din totalul coproporfirinelor urinare. Tot ei apreciază că raportul coproporfirine/uroporfirine este extrem de variabil.

Porfobilinogenul se elimină în cantităţi normale. Rarele cazuri care au prezentat o porfobilinogenurie ridicată au fost etichetate ca forme mixte de porfirie.

Eliminarea de PBG în cantităţi peste normal în cursul P.C.T.H. este considerată excepţională.

— *În fecale :* eliminări de *proto- şi coproporfirine*, de unde şi denumirea bolii de protocoproporfirie (Waldenström).

Rimington (229) a constatat că în P.C.T.H. există o relaţie între eliminările de porfirine fecale şi urinare, după cum bolnavul este în perioada de atac sau remisiune a bolii : eliminări importante de porfirine prin urină şi de cantităţi reduse în fecale în timpul atacului, şi eliminări reduse urinare şi crescute în fecale, în timpul perioadei de remisiune. Rimington explică aceasta în felul următor : în timpul perioadei de atac, funcţia hepatică de epurare fiind diminuată din cauza diferitelor toxice hepato-

trope (alcool, metale grele, medicamente etc.), uroporfirinele refluează în sistemul circulator, de unde o parte sînt eliminate prin rinichi, iar altă parte se depun în țesuturi.

În perioadele de remisiune, cînd funcția de epurare revine la normal, porfirinele din ficat sînt eliminate prin bilă în intestin.

Acest fel de a vedea al lui Rimington are un interes practic în ceea ce privește depistarea P.C.T.H., cercetînd porfirinele fecale, în perioadele de remisiune sau latență.

Watson nu împărtășește această teorie, susținînd că el nu a observat acest balans, ci, din contra, o evoluție paralelă a cantităților din fecale cu cele din urină.

Luînd în considerare posibilitatea determinării naturii genetice sau dobîndite a bolii după natura porfirinelor eliminate prin fecale, un număr de autori consideră că eliminările prin fecale, cantitativ mărite, ale protoporfirinelor față de uroporfirine, ar fi un argument în sprijinul naturii genetice a bolii.

— *Porfirinele sanguine* nu înregistrează variații deosebite în cursul P.C.T.H., serul acestor bolnavi prezentînd foarte rar fenomenul de fluorescență.

Protoporfirina globulară este în cantitate normală; s-au remarcat valori mai ridicate, dar trecătoare, în cursul tratamentului cu chelatori sau sîngerări.

Coproporfirina din eritrocite este de asemenea la valori normale.

— *Porfirine hepatice*. Studii laparoscopice făcute de Creutzfeld în cazuri de porfirie cutanată tarda au arătat că suprafața ficatului prezintă o colorație albăstruie, iar fragmentele de ficat expuse la o lumină cu lungime de undă în jur de 4 000 Å prezintă o fluorescență rozată (Czitober ; Filippini — 472).

Schmid (198) a arătat că porfirinele din ficat sînt reprezentate de uroporfirine, care sînt net superioare, cantitativ, copro- și protoporfirinelor, fapt confirmat și de Chu.

Localizarea lor în ficatul de om este la nivelul nucleului hepatocitului, după Schmid, pe cînd Pathak și Burnett (461), experimentînd pe șoareci intoxicați cu hexaclorbenzen, constată că acestea se depun în mitocondrii și microzomi.

Scanned with OKEN Scanner

Granick (120), experimentînd pe embrioni de găină intoxicaţi cu ALA, constată că porfirinele apar mai întîi în mitocondrii şi, pe măsură ce sinteza acestora creşte, ele difuzează în citoplasmă, apar în canalele biliare şi numai la urmă în nucleu.

— *Porfirinele cutanate.* În pielea de om, în cursul P.C.T.H., s-au pus neîndoios în evidenţă porfirine în cantităţi anormale, reprezentate de uroporfirine. Coproporfirinele şi protoporfirinele sînt în cantităţi normale.

Burnett şi Pathak au găsit în pielea unui bolnav cantităţi de 4—20 μg/100 g piele, faţă de valorile normale, care sînt de 0,7—4,75 μg.

De asemenea, pe şoareci intoxicaţi cu hexaclorbenzen, s-a demonstrat că porfirinele depozitate în tegumente sînt reprezentate de uroporfirine, care sînt crescute faţă de valorile normale.

Locul unde sînt depozitate uroporfirinele în piele este discutat.

Cercetările făcute cu microscopul electronic au arătat că porfirinele sînt depozitate în straturile profunde ale epidermului, precum şi pe epiteliul folicular şi în zonele keratogene ale părului.

— *Porfirinele viscerale.* Este dovedit în prezent că porfirinele se depun şi în alte viscere.

Bariéty şi Gajdos (342) le-au găsit în cantităţi importante în plămînii şi măduva osoasă a unui bolnav de P.C.T.H.

Prin biopsii ale diafizei femurale s-a stabilit prezenţa lor în regiunea subcorticală şi în osul hawersian (H. Czitober, 462, 463) ; de asemenea, într-o placă de aterom (Ippen, 450).

Aceste constatări înlătură conceptul clasic potrivit căruia depunerea de porfirine în oase era considerată ca aparţinînd numai bolii Günther şi că ea ar fi total absentă în celelalte porfirii.

— *Tulburări sanguine.* Constantele sanguine nu sînt modificate în mod apreciabil în cursul P.C.T.H. : *V.S.H.* este normală ; *hematiile,* de obicei în limite fiziologice, cu rare cazuri de tendinţă către o uşoară policitemie ; *globulele albe,* cu uşoară orientare limfomonocitară ; mă-

duva osoasă, mai bogată decît obișnuit în elementele seriei roșii.

Tulburări metabolice în P.C.T. :

— *Hipersideremia,* potrivit multiplelor studii și statistici, atinge valori ridicate, cu o frecvență remarcabilă, fiind găsită la 75% din cazuri unde valorile ajung la cifre apreciabile (Ippen, 364).

Ea persistă și în perioadele de remisiune. La bolnavii tratați cu desferrioxamină, sideremia, după o scădere inițială, se ridică din nou, deși bolnavii sînt ameliorați atît clinic, cît și biologic.

— *Sideroza hepatică* este diferit apreciată atît sub unghiul frecvenței, cît și al cantității.

Pigmentul feric este depus în citoplasma hepatocitului sub forma dispensată, pe cînd în spațiile extracelulare și celulele Kupffer el este depus sub formă de grăunțe de talie mică.

Această depunere de fier în ficat, în cursul P.C.T.H., este datorită unei captări exagerate a fierului de către hepatocit, fapt remarcat și în porfiria experimentală indusă la șoareci prin hexaclorbenzen și sedormid.

— *Depunerea* de fier în *splină* a fost rar semnalată, ca și în măduva osoasă. Nu s-a constatat depunerea metalului în dermă și anexele sale, pigmentația cutanată fiind legată de prezența porfirinelor, și nu de fier.

— *Sideruria,* provocată prin desferrioxamină, este totdeauna superioară cifrelor normale de 0,5—1 mg/24 de ore, dar fără să atingă valorile din hemocromatoze.

Mecanismul fiziopatologic al siderazei hepatice este supus ipotezelor :

— inflația de porfirine ar provoca dezordini enzimatice, care, la rîndul lor, ar duce la o încorporare insuficientă a fierului în protoporfirine, ceea ce ar avea drept consecință creșterea sideremiei și depunerea fierului în țesuturi (390). Mărirea de obicei a cantității de hemoglobină și lipsa anemiei infirmă această ipoteză ;

— creșterea vitezei de absorbție a fierului din intestin, datorită unei insuficiențe hepato-pancreatice, similară cu cele dovedite la populația Bantu (390), știut fiind că în cursul cirozei hepatice există o absorbție mărită a fierului

Scanned with OKEN Scanner

prin intestin (464, 465). Acelaşi fenomen se petrece şi în cursul pancreatitelor cronice (466, 390). Teoria este admisă sub rezervă, fiindcă dacă insuficienţa hepatică este frecventă în cursul P.C.T.H., insuficienţa pancreatică a fost mai puţin cercetată, în afară de Eales (390) care o găseşte în 5 cazuri din 12 cercetate ;

— conţinutul ridicat în fier al unor vinuri din anumite zone geografice ar putea, după unii cercetători, să explice pînă la un punct sideroza hepatică prin aportul excesiv al acestui metal. Posibilitatea ca alcoolul să accelereze absorbţia fierului este afirmată de unii autori.

— **Tulburările metabolismului carbohidraţilor** în cursul P.C.T.H. se traduce prin *diabet,* care se întîlneşte cu o frecvenţă de 20—25%.

Clinic, este un diabet moderat şi uşor de echilibrat.

Relaţia dintre diabet şi tulburările metabolismului pirolilor nu este încă descifrată.

Plecînd de la date experimentale, care constată că pe culturi de celule drogurile porfirinogene măresc glicoliza, accelerează consumul de glucoză şi producerea de acid lactic şi că în ficatul animalelor intoxicate cu sedormid se constată o vacuolizare a granulelor de glicogen din hepatocit, s-a considerat că tulburările metabolismului hidraţilor de carbon sînt secundare metabolismului porfirinelor.

Diagnosticul pozitiv. Elementele esenţiale care duc la fixarea diagnosticului de porfirie cutanată tardivă sînt :

Sindromul dermatologic, reprezentat prin :

— bule situate topografic pe părţile descoperite şi apărînd în puseuri ; număr redus, de circa 8—10 elemente ; diametru în jur de 20 mm ; evoluţie scurtă, de 2—3 zile ; vindecare cu cicatrice.

— Pigmentaţia, repartizată pe regiunea temporo-malară şi periorbitară, fără să intereseze mucoasele ; culoare caracteristică de „frunză moartă".

— Hipertricoza — discretă şi localizată de obicei pe regiunea temporo-malară.

— Interesarea fanerelor : închiderea culorii părului, alterări ale unghiilor care pot merge pînă la mutilare.

Sindromul digestiv, deşi nu prea caracteristic, indică totuşi reţinerea hepatomegaliei.

Sindromul biologic :

— Eliminarea de urini închise la culoare.

— Conţinutul crescut de uroporfirine, în special izomerul I în urină.

— Eliminări urinare de coproporfirine crescute (izomerul III), dar sub cantităţile de uroporfirină I.

— Eliminarea prin urină de ALA şi PBG, în limite normale.

— Eliminări prin fecale de coproporfirine şi protoporfirine.

— Hipersideremie frecventă.

Diagnosticul diferenţial. Sindromul dermatologic va fi diferenţiat de :

a) *Boala Günther*, afecţiune în care întîlnim fotosensibilitate, mutilare, hipertricoză, pigmentaţie, splenomegalie şi eliminări crescute de uroporfirine I.

Diferenţierea se face pe baza următoarelor criterii : absenţa splenomegaliei şi a anemiei hemolitice, lipsa eritrodonţiei, a fluorescenţei măduvei şi a hematiilor circulante ; lipsa unei evoluţii severe, la care se adaugă hipersideremia şi eliminările de uroporfirine I şi III şi de coproporfirine III.

b) *Epidermoliza buloasă*, cunoscută impropriu şi sub denumirea de pemfigus congenital, are multe asemănări cu bula din cursul evoluţiei P.C.T.H., dar se deosebeşte de ea prin faptul că nu apare niciodată spontan, fiind condiţionată de existenţa unui traumatism cutanat, uneori din cele mai neînsemnate.

Aceasta se poate dezvolta şi pe mucoase, fapt neobservat în P.C.T.H., şi debutează fără prurit sau senzaţia de tensiune.

c) *Eritemul polimorf*. Erupţia cutanată este de obicei precedată sau însoţită de fenomene generale de intensitate variabilă — frecvent anginã eritematoasă. Erupţia apare simultan şi de predilecţie pe faţa dorsală a mîinilor, pe faţa de extensie a antebraţului, gît, faţă, dosul piciorului şi faţa anterioară a gambei, uneori pe mucoasele bucală şi genitală. Leziunea are contur policiclic, se sprijină pe un placard eritematos, luînd aspectul „în cocardă".

d) *Boala Dühring-Brocq*, caracterizată prin erupţie eritematoasă, de dimensiuni variabile, ovalare, pe care iau naştere bulele cu mărimi variind de la un bob de mei

Scanned with OKEN Scanner

pînă la un bob de mazăre sau putînd să atingă dimensiunile unei nuci.

Această erupție veziculobuloasă se dezvoltă pe suprafața plăcilor eritematoase și, mai rar, pe pielea aparent sănătoasă. Bulele au tendința de a se grupa sub formă de buchete, pe porțiuni tegumentare mai mult sau mai puțin întinse. La toate acestea s-a adăugat existența unei eozinofilii sanguine și locale.

e) *Lupusul eritematos acut bulos.* Leziunile dermatologice se deosebesc ușor de cele din P.C.T.H. Sînt reprezentate de placarde eritematoase, rapide volutive, cu tendință centrifugă, și acoperite de scuame foarte fine sau groase.

În forma discoidală, cicatricele sînt desfigurante.

f) *Fotodermatoze sau lucite,* dintre care hidroa vacciniformă prezintă multe asemănări cu P.C.T.H. Acestea constau în aspectul bulelor, apariția după expunere la lumină, la care se adaugă eliminările urinare de coproporfirine III.

Este o boală a copilăriei — o treime din cazuri apar pînă la vîrsta de 3 ani, iar restul pînă la 14 ani.

g) *Boala Addison,* pigmentația fiind asemănătoare ; se vor lua însă în considerație semnele clinico-biologice, care vor stabili o diferențiere netă.

h) *Hemocromatoza,* în care pigmentația este difuz repartizată, spre deosebire de pigmentația din P.C.T.H., care păstrează o anumită topografie (pe părțile expuse la lumina solară).

Depozitarea fierului în piele este absentă în porfirine.

Evoluția totală către ciroză din hemocromatoză nu se constată în P.C.T.H.

Diabetul din P.C.T.H. este moderat și ușor de compensat.

Diagnosticul diferențial al sindroamelor digestiv și neuropsihiatric, cu multiplele afecțiuni medicale și neuropsihiatrice, este ușor de făcut atunci cînd sindroamele dermatologic și biologic ale P.C.T.H. sînt prezente.

Diagnosticul diferențial al sindromului biologic al P.C.T.H. se face cu :

a) *boala Günther,* în care domină eliminările urinare crescute de uroporfirine I, absența de coproporfirine în

urină, prezența de coproporfirine I în scaune și absența protoporfirinelor ;

b) P.A.I., caracterizată prin eliminări masive de porfobilinogen și acid δ-aminolevulinic prin urină, care lipsesc în P.C.T.H., și de asemenea prin absența uroporfirinei I.

c) Sindromul biologic din porfiriile secundare : diagnosticul diferențial izolat este mult mai delicat, el trebuind coroborat cu datele anamnestice și clinice.

Evoluție. P.C.T.H. evoluează prin perioade de atac, alternînd cu perioade de remisiune. Nu are o evoluție letală, moartea survenind din alte cauze.

Frecvența și intensitatea perioadelor de acces pot fi declanșate de un grup de factori diverși.

Expunerea la lumina solară este elementul declanșant de prim-ordin.

Declanșarea accesului de P.C.T.H. este deja dovedită clinic : leziunile buloase apar pe părțile tegumentare descoperite, atunci cînd sînt supuse acțiunii razelor solare.

Observația lui Anderson (1898) că porfirinele determină o sensibilitate anormală a tegumentelor expuse la lumina solară a fost confirmată ulterior, neîndoios, de fapte experimentale.

Rolul alcoolului în declanșarea acceselor de P.C.T.H. în întreținerea leziunilor cutanate și în reapariția lor este bine definit.

Apariția unor boli intercurente sau agravarea eventualelor afecțiuni asociate pot influența infaust mersul P.C.T.H.

Porfiria cutanată tardivă simptomatică (porphyria cutaneea tarda symptomatica)

Deși unii autori nu fac distincție între forma ereditară și cea simptomatică a porfiriei cutanate tardive, descriindu-le împreună sub termenul general de *porphyria cutanea tarda*, există numeroase păreri care susțin natura diferită a celor două forme de porfirie.

Această separare ar avea rațiuni majore de ordin patogenetic, ca și altele, relative, de ordin simptomatic.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă în forma ereditară factorii externi etiologici nu depăşesc limitele unor cauze declanşatoare care acţionează pe un teren stigmatizat genetic, gata în orice moment să izbucnească într-o manifestare clinică evidentă, complexă şi caracteristică, dublată de un adevărat sindrom biologic, în forma simptomatică agenţii externi sînt cei care domină arena patogenetică a bolii.

Suferinţele grave ale ficatului, cu un proces avansat de insuficienţă hepatică, ocupă locul întîi în rîndul factorilor cauzali, fiind secundat de subnutriţia prelungită şi ingestia cronică de alcool.

În forma descrisă la populaţia Bantu, din Africa de Sud, s-a vorbit chiar de potenţarea efectelor nocive ale alcoolului prin prezenţa unor substanţe toxice conţinute de acesta.

Forma simptomatică a porfiriei cutanate afectează populaţia de sex masculin cu o frecvenţă de trei ori mai mare decît pe cea feminină ; o explicaţie plauzibilă ar fi practica etilismului, întîlnită mai obişnuit la bărbaţi.

Clinic, boala se deosebeşte de forma ereditară prin intensitatea mai moderată a fenomenului de *fotosensibilitate*, prin caracterul mai benign al *bulelor* şi *ulceraţiilor*, care apar şi în acest caz, desigur, pe tegumentele neprotejate de razele solare.

Un fapt caracteristic pentru această formă îl reprezintă *pigmentaţia* deosebit de intensă, mult mai pronunţată ca în varianta ereditară a bolii. Lipsesc, în schimb, semnele abdominale şi elementele de atingere nervoasă sau de interesare psihică porfirinică.

Urinile de culoare roşie-închisă sau roşie-brună sînt bogate în uroporfirine I şi III, ca şi în coproporfirine ; nu conţin porfobilinogen. Prin fecale se elemină, de asemenea, cantităţi mari de uroporfirină şi coproporfirină şi, uneori, şi de protoporfirină.

Cercetîndu-se porfirinele în ficat, s-a constatat prezenţa lor în cantităţi crescute, fără a recunoaşte şi prezenţa porfobilinogenului.

Deşi nu s-a putut identifica un factor ereditar la originea bolii, unii autori pun totuşi sub semn de întrebare natura sa pur „simptomatică", în baza raţionamentului că incidenţa formelor de porfirie cutanată tardivă de acest

tip este mult prea mică față de numărul mare de subnutriți, carențați, hepatici, alcoolici, fără nici un semn de porfirie.

Problema a suscitat discuții controversate între diferiți cercetători, fără a se da pînă acum un răspuns satisfăcător.

Porfiria mixtă (porphyria variegata)

Este o formă clinică de porfirie, a cărei încadrare pretează la discuții controversate. Prin manifestările sale biologice, boala împrumută atît caractere de porfirie acută, cît și de porfirie cutanată : eliminare urinară de porfobilinogen în cantități mari în timpul crizelor ; eliminare de copro- și protoporfirină prin fecale, în mod permanent și chiar în formele latente.

Ea a fost descrisă de Dean (223), în urma studiilor efectuate asupra formelor de porfirie din Africa de Sud. Autorul a dovedit natura genetic deosebită de forma suedeză descrisă de Waldenström, individualitatea acestor două entități nosologice fiind astăzi unanim recunoscută. El a subliniat următoarele trăsături importante care deosebesc cele două boli :

— Manifestările cutanate, obișnuite în Africa de Sud, nu se întîlnesc la bolnavii de porfirie acută din Suedia. Această intricare de elemente clinice cutanate cu elemente biologice de porfirie acută (arătate mai sus) l-a determinat pe Dean să denumească forma sud-africană, forma *variegata*.

— La tipul suedez, excreția de porfobilinogen și acid δ-aminolevulinic se prelungește timp îndelungat și la un nivel crescut după criza acută de porfirie, în timp ce în forma *variegata* nivelul lor scade la normal, imediat după ce criza a trecut.

— Bolnavii porfirici din Africa de Sud prezintă, după cum am mai arătat, eliminări urinare crescute de protoporfirină și coproporfirine prin fecale, chiar după remiterea puseului acut ; adeseori, chiar în formele latente fără manifestări clinice evidente. La tipul suedez, elimi-

Scanned with OKEN Scanner

nările prin fecale ale substanţelor amintite sînt uşor crescute în crize, pentru ca după remiterea lor să revină la normal sau să lipsească total.

Coproporfiria ereditară

Dobriner (467), în 1936, a descris pentru prima dată la o femeie vîrstnică, cu tulburări psihice, eliminări crescute de coproporfirină prin urină şi fecale. Nu s-a stabilit atunci nici o relaţie între boala psihică şi tulburările metabolismului porfirinic.

În 1949, Watson şi colab., în mod identic cu Dobriner, au înregistrat titrul ridicat al coproporfirinei III eliminate prin urină şi fecale la doi pacienţi tineri — un negru şi un alb. Berger şi Goldberg (471), în 1955, denumesc boala cu termenii deveniţi familiari astăzi, descriind-o la un copil de 10 ani, ai cărui părinţi erau veri primari. În forma sa asimptomatică, boala a putut fi decelată la ambii părinţi ai copilului şi la o soră a tatălui.

Comunicări ulterioare asupra unor cazuri identice au apărut în numeroase ţări. După statisticile publicate, aproximativ 60% din cazuri au avut o evoluţie asimptomatică, boala căpătînd numai expresie biologică (eliminări marcate de coproporfirine III prin urină şi fecale). Numeroşi autori au propus ca denumirea acestor forme să fie subliniată de termenul *latentă,* deci *coproporfirie ereditară latentă.* Denumirea aceasta, care se referă la mai mult de jumătate din toate cazurile comunicate, după cum s-a mai arătat, stabilea o delimitare faţă de cealaltă categorie de coproporfirie, care capătă şi expresie clinică.

Repartizarea formelor manifeste şi a celor latente de coproporfirie ereditară este foarte inegală în cadrul membrilor bolnavi ai unei aceleiaşi familii.

Făcînd ancheta în relaţiile eredocolaterale ale unei fetiţe de 13 ani cu manifestări clinice acute, Birgitta Haeger-Aronsen şi colab. (468) au depistat 13 persoane bolnave de aceeaşi afecţiune, dar prezentînd numai forme latente, fără expresie clinică.

Formele evidente clinic se aseamănă cu perioadele de criză ale porfiriei acute intermitente. Manifestările acute

au fost semnalate după administrarea barbituricelor, a unor sedative etc., sub forma colicilor abdominale severe, a vărsăturilor, constipației. Au fost rapontate și cazuri cu manifestări nervoase, ca polineuropatiile periferice, însoțite de irascibilitate, nervozitate, astenie.

Tabloul biologic al unor forme a fost completat de apariția în urină, în timpul crizelor, a precursorilor acid δ-aminolevulinic și porfobilinogen, a căror concentrație urinară a revenit la normal după crize.

A. Goldberg, C. Rimington și C. Lockhead (469), comunicînd 10 cazuri studiate o dată cu prezentarea rezumativă a altor 10 cazuri, au ajuns la rezultate pe deplin în acord cu datele de mai sus — atît în privința manifestărilor clinice, cît și, mai ales, a celor biologice. Autorii subliniază incidența egală a bolii la cele două sexe, precum și riscul egal pentru toate vîrstele. Barnes și Whittaker (470) au atras atenția, de asemenea, asupra posibilității manifestărilor clinice acute în cadrul evoluției coproporfiriei ereditare cu debut tardiv.

Asupra naturii ereditare, transmisă ca o caracteristică mendeliană dominantă, au căzut de acord toți autorii.

Biopsiile de ficat și măduvă osoasă efectuate de Schmid și colab. (198), ca și de Goldberg și colab. (469) au permis stabilirea tipului mai degrabă hepatic al bolii decît eritropoietic. Schmid a constatat fluorescență numai la nivelul țesutului hepatic, nu și în măduva osoasă.

Cercetările unor autori ca Cowger (320), Langhof (474) și Labbé (31), asupra concentrației de porfirine și eritrocite în cursul coproporfiriei ereditare, au demonstrat valoarea lor normală.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 4

Porfiriile secundare

Porfiriile secundare, denumite impropriu porfirinurii, sînt o varietate de sindroame datorite supraproducţiei unora din porfirinele care există în mod normal în mediile biologice. Ele apar în funcţie de cauza care le-a provocat, dispar o dată cu ea şi nu se însoţesc de semnele clinice caracteristice porfiriilor esenţiale.

Acestea sînt total diferite de *porfirii,* care sînt determinate genetic şi au la bază tulburări profunde ale metabolismului pirolilor.

Denumirea de porfirii secundare este cea admisă astăzi în locul aceleia de porfirinurii, noţiune care limitează cadrul, fiindcă în anumite situaţii se produc eliminări masive de porfirine nu numai prin urină, ci şi prin fecale.

Porfirinele care sînt supuse procesului de inflaţie în cursul porfiriilor secundare sînt : coproporfirinele tip I şi III, protoporfirinele tip III, uroporfirinele şi acidul δ-aminolevulinic.

Procesul de supraproducţie, cu eliminări crescute de porfirine, se observă într-o gamă mare de boli şi intoxicaţii, al căror număr se măreşte pe măsura adîncirii studiului porfiriilor secundare. Se pot clasifica în : porfirii secundare diferitelor boli şi porfirii secundare toxicelor.

Scanned with OKEN Scanner

Porfirii secundare diferitelor boli

Boli infecţioase. S-au găsit eliminări crescute de *coproporfirine III* în scarlatină şi poliomielită, iar de *coproporfirină I* în reumatismul poliarticular acut şi în stările febrile.

S-au mai putut obţine eliminări sporite de coproporfirine şi în cursul febrei provocate artificial, fără ca să existe un raport cantitativ în funcţie de intensitatea febrei.

Boli pulmonare. Eliminări de coproporfirine I şi III s-au constatat în tuberculoza pulmonară, pneumonie, abcesul pulmonar, emfizemul pulmonar, silicoză, bronşita cronică.

Boli cardiovasculare. În infarctul de miocard coproporfirinuria este constant întîlnită (161).

Boli digestive şi de nutriţie. S-au descris eliminări de porfirine în unele afecţiuni duodenale (162). De asemenea, în sîngerările gastrointestinale se constată, de cele mai multe ori, eliminări crescute de protoporfirine. S-au întîlnit cazuri de diabet asociat cu eliminări de porfirine, fără alte semne clinice de porfirie (163). De asemenea, eliminări marcate de coproporfirine se produc şi în abdomenul acut.

Boli ale ficatului. Inflaţia de porfirine în mediile biologice din cursul bolilor hepatice a fost pusă, încă din 1936, de către Franke, pe seama insuficienţei celulei hepatice.

Un grup de cercetători (164) au studiat, la indivizi normali, raportul dintre eliminările de coproporfirine prin urină şi cele prin fecale, pe care îl găsesc de ordinul a 0,2—0,6.

Eliminarea de coproporfirine prin urină, ca şi raportul menţionat mai sus, creşte în funcţie de gradul insuficienţei hepatice, fără ca să urmeze un paralelism riguros.

Potrivit cercetărilor făcute de With şi colab. (165), procesele de insuficienţă hepatică se însoţesc şi de eliminări crescute de uroporfirine prin urină.

Există de asemenea publicaţii care relevă creşterea cantităţii de AAL în sînge şi urină (166) în aceste maladii.

Scanned with OKEN Scanner

Günther a remarcat încă din 1911 că, în ciroza pigmentară porfirinuria este mult crescută, fapt confirmat ulterior de Vannoti și Eppinger.

Boulin și colab. (167), studiind această varietate clinică de ciroză, găsesc că supraproducția de porfirine este constantă și substanțială.

Ei citează un caz cu eliminări urinare de coproporfirine III de 2.075 μg/24 de ore.

Pe baza constatărilor că leziunile anatomopatologice din ciroza pigmentară sînt pînă la un punct asemănătoare cu cele ale bolnavilor de porfirie, ei înclină la o apropiere între aceste afecțiuni.

Eliminări mărite de coproporfirine se mai întîlnesc și în tumorile hepatice : cancer primitiv, melanosarcom, cancer secundar etc. Este clasic cazul menționat de Tio : porfirie cutanată secundară unei tumori hepatice, care a dispărut după înlăturarea acesteia.

Boli ale sîngelui. S-au descris eliminări apreciabile de coproporfirine III în materiile fecale și în urina bolnavilor de *anemie pernicioasă, anemie refractară* și *anemie sideroacrestică* și de coproporfirină, izomerul I, la cei cu *anemie hemolitică* (168).

Ritmul de eliminare urmează evoluția bolii : mai accentuat în perioada de stare, pentru ca în perioada de remisiune să ajungă la cifre normale.

Coproporfirina I este de asemenea crescută în urinile și fecalele animalelor care, în prealabil, au fost supuse sîngerării sau injectării cu fenilhidrazină (172).

Heilmeyer (169) a observat că în panmielopatii cresc eliminările urinare de acid δ-aminolevulinic și coproporfirine, în timp ce concentrația porfobilinogenului excretat este diminuată.

De asemenea, el a găsit că protoporfirina din hematii este crescută față de valorile normale.

În anemiile de natură infecțioasă, excreția de acid δ-aminolevulinic și porfobilinogen urmează o curbă nesemnificativă, spre deosebire de nivelul protoporfirinei, care se găsește constant mărit în globulele roșii, și în relația inversă cu scăderea fierului din plasmă.

În anemiile sideropenice, Heilmeyer găsește modificări constante privind creșterea acidului δ-aminolevulinic

Scanned with OKEN Scanner

în sînge şi în urină, precum şi creşterea marcată de protoporfirină în hematii.

Albahary şi colab. (170) ajung la aceleaşi rezultate, notînd în plus că această varietate de anemii se mai însoţeşte şi de eliminări semnificative de coproporfirine.

Sroczynski şi colab. (171) au remarcat că în unele cazuri de anemie Biermer există o excreţie crescută de acid δ-aminolevulinic, care revine la normal în urma tratamentului cu vitamină B_{12}.

Protoporfirina liberă se găseşte constant crescută în eritrocite, în cursul anemiilor feriprive, însoţită şi de creşterea eliminărilor urinare de coproporfirine (209). Ea apare în cantităţi mari în clorom, în ţesutul tumoral, fără ca acestea să conţină şi alte porfirine şi fără să se constate eliminări crescute de porfirine prin urină (173).

Boli neuropsihiatrice. S-au observat, în cazurile de psihoză Korsakoff şi în rare cazuri de schizofrenie, eliminări crescute de coproporfirine.

Boli de piele. Problema porfirinuriei în afecţiunile dermatologice, amplu cercetată, nu a dus la concluzii etiologice sau patogenice convingătoare. Aceasta se observă într-o gamă mare de boli, purtînd şi aici stigmatul inconstanţei. Astfel au fost citate porfirinurii în eczemă, urticarie, *hydroa vacciniformă,* eritem polimorf, lupus eritematos, *xeroderma pigmentosum,* epidermoliză buloasă, pemfigus, arsuri, dermite arsenicale etc.

Avitaminoze. Eliminările de coproporfirine au fost considerate, de regulă, crescute în pelagră. Administrarea de vitamină PP reduce coproporfirina urinară şi fecală.

Carenţa în acid pantotenic se pare că produce la unele animale tulburări marcate în excreţia porfirinelor. Şoarecii carenţaţi în acid pantotenic, dar primind celelalte vitamine, prezintă o curioasă porfirinopatie, constînd în eliminarea protoporfirinei, prin extremitatea perilor pe care se depune sub formă de concreţiuni, dînd în final animalului o coloraţie roşcată ; de asemenea, se constată depunerea de protoporfirină în piele şi ficat. Concomitent s-a observat şi o eliminare crescută urinară de coproporfirină. Dezordinile se pare că sînt înlăturate prin administrarea de acid pantotenic (174).

Scanned with OKEN Scanner

Porfirii secundare toxicelor

Un mare număr de substanţe chimice sînt capabile să producă porfirii secundare mai mult sau mai puţin importante (barbiturice, piramidon, sulfamide, hipnotice, sedative, sulfonalhistamina, chinina, derivaţi mercuriali, fenilbutazona, sedormid, meprobamat, salvarsan, fosfor etc.).

Aceste substanţe, ca şi multe altele sînt capabile ca, în afară de porfiriile secundare, să declanşeze şi accese de porfirie acută intermitentă.

Eliminări anormale cantitativ de coproporfirine I şi coproporfirine III se observă şi în unele intoxicaţii etilice cronice (175). Se constată creşteri moderate în intoxicaţia alcoolică acută, care revin la normal după suprimarea toxicului (176).

Dintre toţi agenţii chimici capabili să declanşeze eliminări crescute de porfirine, plumbul este unul dintre factorii cei mai frecvent întîlniţi (419).

Porfiria secundară saturnină a fost descrisă de Garrod (în 1892), Stokvis (în 1895), iar Günther (în 1925) face distincţia netă între porfirnuriile din intoxicaţia cu plumb şi porfirii.

Perturbările survenite în cursul intoxicaţiei saturnine în metabolismul pirolilor, cît şi creşterea lor peste limitele fiziologice au făcut ca aceste dezordini metabolice să fie situate între porfiriile secundare şi porfiriile idiopatice.

Posibilitatea ca plumbul să declanşeze o porfirie latentă a fost de asemenea confirmată (177).

Intoxicaţia cu acest metal greu determină eliminări de coproporfirină isomer III, care pot atinge valori impresionante. Mertens (178) raportează un caz cu eliminări de 4,3 mg/24 de ore.

În mod curent, coproporfirinuria de 1—2 mg zilnic este obişnuită.

Uroporfirina I apare în cantitate apreciabilă în măduva hematoformatoare şi în urină.

Porfobilinogenuria este redusă, în schimb acidul δ-aminolevulinic este crescut şi poate atinge cantităţi apreciabile în sînge, cu eliminări urinare de ordinul a 80—150 mg zilnic, faţă de valoarea normală de maximum 4 mg.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste eliminări urinare crescute de AAL sînt considerate astfel un simptom şi un test precoce de intoxicaţie saturnină (179, 180, 181).

Inflaţia şi eliminarea porfirinei sînt în relaţie directă cu gradul de intoxicaţie saturnină, cifra tinzînd către normal pe măsură ce toxicul a fost eliminat din organism.

Eliminarea coproporfirinei III prin urină este pusă de unii cercetători în paralel cu cantitatea de protoporfirină din sînge, încît aceştia merg pînă la a afirma că o creştere a coproporfirinuriei, care nu corespunde şi unei creşteri substanţiale a protoporfirinei din sînge, înlătură cu cvasicertitudine diagnosticul de intoxicaţie saturnină, cauza trebuind căutată în altă direcţie (hepatică, toxică). De asemenea, o cantitate normală de protoporfirină globulară îndepărtează existenţa unei intoxicaţii latente la un individ expus riscului saturnin. O mărire a cantităţii de protoporfirină globulară liberă, fără ridicarea coproporfirinuriei, se poate observa la indivizi care nu prezintă încă semne clinice de impregnare plumbică (182).

În aceeaşi ordine de idei, alţi autori consideră că coproporfirinuria III este semnul cel mai precoce al intoxicaţiei cu plumb, fiind chiar mai fidel decît plumbemia sau prezenţa hematiilor cu granulaţii bazofile (183). Dinischiotu şi colab. (184), pe un lot de 552 de indivizi expuşi riscului unei intoxicaţii saturnine, ajung la concluzia că eliminările urinare crescute de coproporfirină (dar la un nivel moderat) constituie un semnalizator al absorbţiei mărite de plumb, iar în concentraţii ridicate, un argument valoros de probabilitate pentru diagnosticul saturnismului.

În materiile fecale apar de asemenea cantităţi ridicate de porfirine, în special coproporfirina izomer I, care poate atinge valori apreciabile pe 24 de ore.

Măduva osoasă, globulele roşii, serul, bila conţin de asemenea cantităţi sporite de porfirine: protoporfirina în globulele roşii poate atinge cifra de 500—600 $\mu g/100\ cm^3$ eritrocite, iar în ser se constată porfirină (Vigliani) şi coproporfirină (Waldenström).

Nu s-a putut stabili pe cale experimentală nici o legătură între colicile abdominale şi paraliziile saturnine, pe de o parte, şi supracreşterea de porfirine, pe de altă parte.

Este totuşi de reţinut asemănarea acestora cu unele manifestări care apar în porfiria acută intermitentă.

Nici în legătură cu mecanismul prin care plumbul determină producerea exagerată de porfirine nu se cunosc date precise.

Fiziopatologia intoxicaţiei saturnine. Rimington a afirmat încă din 1936 că metalul perturbă sinteza hemoglobinei, împiedicînd ca fierul să fie încorporat în moleculele de protoporfirină, părere la care se alătură şi Kark şi colab. (185).

Această teorie este azi unanim admisă şi datele experimentale au confirmat că cea mai importantă acţiune a plumbului constă în inhibiţia încorporării fierului în protoporfirină.

Este de asemenea bine ştiut (179) că plumbul împiedică biosinteza porfobilinogenului din acidul δ-aminolevulinic prin blocarea enzimei dehidraza acidului δ-aminolevulinic, ceea ce are ca rezultat creşterea acestui metabolit în sînge şi eliminarea masivă în urină. Experienţe *in vitro* au arătat că raţia de formare a porfobilinogenului din AAL este mult micşorată în prezenţa plumbului.

Este de subliniat că enzimele care catalizează reacţiile AAL → PBG şi protoporfirină → hem conţin în structura lor grupări sulfhidrilice, care le fac mai sensibile la inhibiţia prin metale grele.

În ceea ce priveşte apariţia coproporfirinei III, explicată de unii ca fiind datorită lipsei de utilizare a coprogenului III, nu există pînă în prezent probe evidente pentru susţinerea acestei teorii şi prezenţa acesteia în urină rămîne încă neexplicată.

Waldenström plasează perturbarea în sinteza fermenţilor cu structură pirolică, care sînt astfel împiedicaţi să capteze fierul, rezultînd astfel o cantitate de protoporfirină neutilizată. Bjorkman (186), negăsind nici o perturbare a metabolismului hemoglobinei în saturnismul experimental, adoptă teoria lui Waldenström.

Watson, pe considerentul că în intoxicaţia saturnină coproporfirina este de tipul III, iar uroporfirina de tipul I, consideră că leziunea biochimică de blocaj s-ar produce atît la nivelul transformării coproporfirinei III în protoporfirină (calea I majoră), cît şi la nivelul reacţiilor care

Scanned with OKEN Scanner

duc de la uroporfirină I la coproporfirină I (calea a II-a minoră).

Din datele confirmate pînă în prezent sînt admise două niveluri în lanțul biosintezei pirolilor la care plumbul își exercită acțiunea toxică : trecerea AAL în PBG și încorporarea fierului de către protoporfirine.

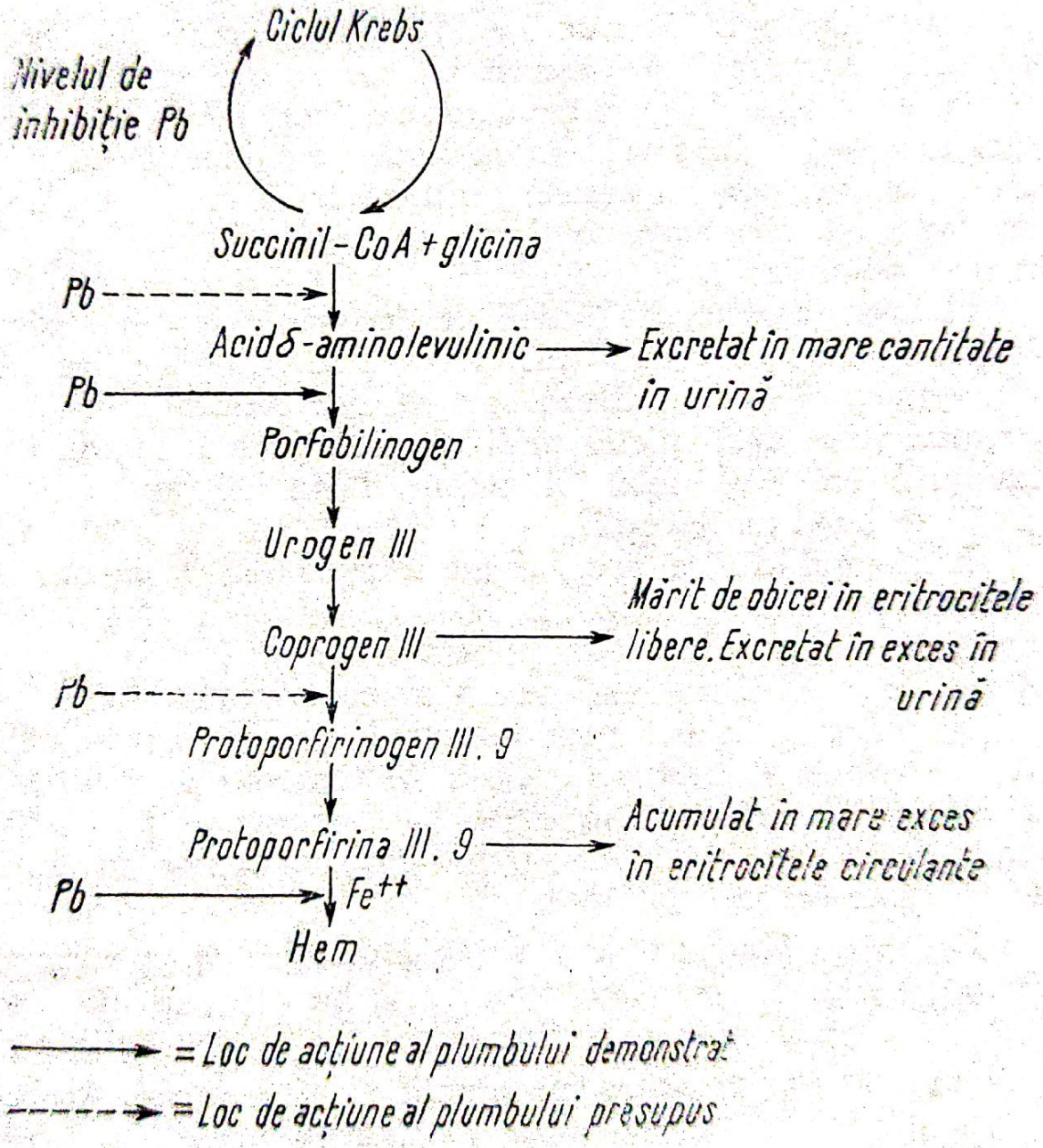


Fig. 36. — Leziunile biochimice în intoxicația saturnină

Acțiunea inhibitoare a metalului la nivelul transformării coprogenului III în protoporfirină III, ceea ce ar explica excreția mare în urină a acestui metabolit și mă-

Scanned with OKEN Scanner

rirea conținutului în eritrocitele libere, precum și o acțiune inhibitoare la nivelul transformării precursorului în acid δ-aminolevulinic sînt deocamdată numai ipotetice, viitorul urmînd să le confirme sau să le infirme.

Porfiria epidemică turcă

Apariția, în 1955, a unei epidemii de porfirie în Turcia de Est, provocată de consumul unei mari cantități de pîine, provenită din grîu tratat cu un fungicid — hexaclorbenzenul —, a dat posibilitatea studierii clinice și biologice ample a unei porfirii cvasiexperimentale la om, completată cu fapte de observație obținute în laborator prin experimentul pe animale.

C. Çam, directorul Clinicii de dermatologie din Diajarbakir, apoi un asistent al lui Watson, R. Schmid și, în cele din urmă, al lui G. Dean, au studiat natura epidemiei, precum și caracteristicile bolii pe loturi mari de indivizi, numărul total al celor interesați fiind de aproximativ 5 000, în bună parte copii.

Nici unul dintre aceștia, nu a prezentat elemente de porfirie pînă la ingestia fungicidului. Semnele clinice, hiperpigmentația și apariția pilozității pe față și pe fețele dorsale ale mîinilor, realizau un aspect caracteristic al copiilor bolnavi, definit prin termenul de „copii-maimuță". Aceste semne au fost completate de prezența eritemului și a bulelor în regiunile amintite, iar ca semne din partea altor organe se reține în special hepatomegalia cu probe funcționale hepatice alterate.

Cetingil, efectuînd cercetări histopatologice, a raportat leziuni de degenerescență granuloasă hepatică și infiltrații perivasculare cu mononucleare.

Nu s-au remarcat splenomegalii și nici anemii la bolnavii examinați. Urinile au avut culoarea roșie-brună, caracteristică. Nici un copil îmbolnăvit nu a prezentat semne abdominale sau neurologice. Prin intoxicarea experimentală a șoarecilor s-au obținut însă și leziuni nervoase.

În ciuda faptului că în anii ulteriori accidentului s-au luat măsuri pentru a preveni o nouă ingestie de făinoase

Scanned with OKEN Scanner

provenite din grîul tratat cu hexaclorbenzen, la copiii care au fost reexaminați s-au constatat recidive ale leziunilor cutanate, dintre care unele cu aspect grav, ca de exemplu cicatrice retractile, inestetice, pe față și mîini, osteomielita falangelor, cu atrofia părților moi ale vîrfului degetelor.

Evoluția bolii este ciclică, cu remiterea semnelor cutanate iarna și apariția lor în timpul verii.

Boala interesează cu o frecvență de trei ori mai mare sexul masculin decît cel feminin.

Faptele de observație clinică, completate ulterior prin studii de laborator, efectuate de numeroși autori (134, 135, 136, 137, 138, 139), au putut permite stabilirea unor concluzii exacte referitoare la porfiria secundară intoxicației cu hexaclorbenzen.

Astfel s-a constatat că leziunile biochimice evoluează mai lent în raport cu cele din porfiriile experimentale, provocate cu ajutorul altor substanțe. În această formă, porfirina preformată predomină față de precursori. Studii efectuate asupra porfirinelor din ficat și eritrocite au arătat că în ficat ele sînt în cantitate crescută, în timp ce în hematii valoarea lor este normală.

Eliminările urinare de porfirine la valori destul de mari se fac pe seama uroporfirinelor de tip izomer I și a coproporfirinelor de tip izomer III, ceea ce explică culoarea închisă a urinii ; nu s-au constatat eliminări de porfobilinogen.

În cele mai multe cazuri, concentrația porfirinelor din fecale nu a depășit valorile normale.

★

Dacă aspectele arătate mai sus dovedesc cu ușurință natura *secundară* a formelor de porfirie descrise, este necesar de subliniat că în această categorie mai sînt cuprinse unele porfirii etichetate desigur tot ca secundare (unor boli), dar care lasă sub semnul incertitudinii unele aspecte.

Astfel, de pildă, chiar cazul porfiriei apărute în legătură cu hepatomul, caz comunicat de Tio, comportă unele discuții. Este știut faptul că sînt destul de rare hepatoamele care se însoțesc de manifestări porfirinice latente sau

Scanned with OKEN Scanner

evidente. Căutarea precursorilor porfirinei în urina şi fecalele numeroşilor bolnavi cu hepatom, prin rezultatele sale negative, dovedeşte acest lucru. Observaţia a dus la presupunerea că în cazurile în care hepatomul a fost însoţit de porfirie, a fost vorba de un tip special de tumoare, în a cărui geneză poate fi implicat un factor constituţional.

În favoarea acestei ipoteze vine însăşi constatarea lui Tio că, în afara hepatomului propriu-zis, ţesutul hepatic al bolnavei în cauză era absolut indemn, negăsindu-se nici o dovadă a producţiei anormale de porfirine.

Tot sub semnul incertitudinii este situată şi relaţia dintre unele boli de sistem şi porfirie. Întrebarea dacă aceste suferinţe au generat porfiria sau dacă este vorba numai de o asociere întîmplătoare nu poate primi încă un răspuns sigur.

Watson a comunicat cazul unei bolnave de *reticuloendoterioză* cu valori neobişnuit de mari ale uroporfirinei şi coproporfirinei în urină. Acestea au fost decelate cu ocazia investigării bolnavei pentru precizarea naturii bolii sale tumorale. Nu s-au remarcat manifestări clinice de porfirie de nici un fel niciodată în viaţa sa, nici chiar în timpul evoluţiei terminale a bolii. Cazul ar putea fi etichetat ca o formă latentă de porfirie, fără legătură cu boala de sistem.

Fenomene de porfirie latentă s-au constatat şi în alte cazuri, cum ar fi o *carcinomatoză* consecutivă unei tumori de sîn.

Toate aceste asocieri ale diferitelor boli cu porfiria sînt îndoielnice în privinţa naturii lor : stau într-adevăr în raport de cauză şi efect sau evoluează paralel, independent una de alta, porfiria luînd o formă latentă ? Cercetările de pînă acum nu pot răspunde convingător la această întrebare. Semnificaţia datelor statistice care arată o incidenţă mare a tumorilor izolate, fără a fi însoţite de porfirie, pledează pentru a doua alternativă.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 5

Terenul porfirinic în patologia generală

Maladiile porfirinice, după cum am mai menţionat în repetate rînduri, sînt boli metabolice complexe, în mare parte genetice, prezentînd în evoluţia lor naturală lungi perioade de remisiune, de latenţă clinică, în care bolnavul pare sănătos. Mai reamintim că unele forme mai rare pot rămîne asimptomatice sau paucisimptomatice în tot cursul vieţii, fără a putea şti cu precizie dacă acest fapt se datoreşte întîmplării sau reprezintă într-adevăr caracterul bolii.

Fondul genetic tarat, ca şi leziunile secundare acestui prim proces, generatoare la rîndul lor de alte lanţuri fiziopatologie de al doilea ordin, reprezintă un fond biologic alterat, o urzeală fragilă, pe care se ţes modele diverse ale fenomenelor fiziologice sau patologice inerente fiecărui individ.

Acest fond biologic alterat iniţial genetic şi apoi, posibil, şi prin alte mecanisme secundare reprezintă o modalitate specifică de reacţie la orice agresiune. Cu un termen larg, cuprinzător, putem denumi această condiţie biologică specială „teren porfirinic", termenul referindu-se cu precădere la rezultanta interacţiunii dintre fondul biologic alterat şi *stress*-urile cele mai diverse ale vieţii.

În primul rînd, subliniem din nou că maladiile porfirinice nu îşi au conţinutul complet definit prin denumire, deoarece stigmatizarea genetică metabolică este mult mai complexă, mai intimă şi nu se rezumă la metabolismul

Scanned with OKEN Scanner

pirolilor, care reprezintă numai un fenomen de însoţire a adevăratei leziuni biochimice de fond.

O a doua trăsătură importantă este reprezentată de „fenomenul declanşării clinice" a bolii, factorii cei mai diverşi — chimici, fizici sau biopatologici — putînd căpăta, la un moment dat, o potenţă hiperporfirinogenetică. În fine, nu lipsită de importanţă este şi evocarea diversităţii exprimării clinice a maladiei, care poate îmbrăca aspecte din toată patologia şi care pe nedrept, în sens larg, a fost denumită numai *„la petite simulatrice"*. La acest caracter proteimorf de exteriorizare clinică se mai poate adăuga încă o trăsătură, şi anume aceea a imprevizibilităţii declanşării maladiei manifeste.

Rezultă că acest teren porfirinic este caracterizat printr-o fragilitate biologică specială, subiecţii respectivi prezentînd o rezistenţă scăzută la agresiunile obişnuite sau reacţionînd adesea catastrofal porfirinogenetic sub acţiunea factorilor celor mai obişnuiţi — medicamente uzuale, unele toxice, infecţii intercurente, condiţii fiziologice diverse, expunere la lumină, tensiuni psihice.

În faţa unor reacţii neobişnuite, paradoxale sau explozive, medicul trebuie întotdeauna să aibă în vedere posibilitatea prezenţei porfirismului şi, dacă îl bănuieşte dinainte, trebuie să fie foarte circumspect în mînuirea tratamentului, pentru a nu provoca dezastre iatrogenice.

Existenţa unui teren porfirinic poate fi sugerată (pe lîngă episoade clinice tipice în antecedente) de aspectul bolnavului, de comportamentul lui psihic, de persistenţa unor tulburări digestive-dispeptice necaracteristice, de modificările tegumentare discrete, torpide.

Depistarea acestui teren nu are numai o importanţă diagnostică pentru boala în sine, dar modifică adesea esenţial poziţia terapeutică a medicului avizat.

Prezenţa anemiei şi a hemolizei în unele cazuri, dar mai ales leziunile hepatice iniţiale şi, apoi, poate agravate prin mecanisme imunologice de autoîntreţinere reprezintă o altă trăsătură a acestui teren porfirinic, asociată în unele forme cu tulburări ale metabolismului fierului.

Toate aceste aspecte impun un discernămînt individualizat în poziţia medicului faţă de aceşti pacienţi, mai ales în condiţiile în care organismul este solicitat printr-un

Scanned with OKEN Scanner

apărare în sens larg. În cazul special al infec-
ia devine mai „delicată" prin riscul de declan-
i porfirinice după administrarea de sulfamide,
antimicotice. Se mai adaugă poate, pentru a
bloul, şi observaţia unor autori care subliniază
formare a anticorpilor gammaglobulinici în
i.

crăm util a mai evidenţia, încă o dată, — mai
u patologia vremurilor noastre, invadată de as-
funcţionale reactiv-nevrotice —, comportamentul
rticular al acestor bolnavi taraţi genetic. Terenul
este caracterizat prin labilitate neuropsihică,
trice, discordanţe afective, instabilitate neuro-
re fac ca pacienţii să fie greu de mînuit sau
tizeze" din atenţia medicului.

crea terenului porfirinic în aceste cazuri va apăra, cel puţin pe pacient şi pe medic, de dezastre terapeutice, mare parte din drogurile sedative fiind în sens larg şi porfirinogenetice.

În faţa unui teren porfirinic, medicul mai trebuie să ţină cont şi de incidenţa crescută a unor afecţiuni cu răsunet general asupra pacientului. Menţionăm din această categorie, pe lîngă hepatopatii, hemopatii, şi diabetul şi vasculopatiile — capilare şi arteriale —, care întunecă adesea prognosticul general al acestor bolnavi.

Unii autori mai menţionează tendinţa de apariţie cu o frecvenţă mai mare a neoplaziilor şi a leziunilor precanceroase.

Pe lîngă riscurile crescute ale bolnavilor cu teren porfirinic la terapiile medicale obişnuite, aşa cum am menţionat mai sus, o problemă importantă mai este aceea a erorilor diagnostice chirurgicale cu intervenţii inutile. În legătură cu aceasta, fondul porfirinic îşi spune cuvîntul şi în riscurile de anestezie, cînd, acest teren patologic nefiind recunoscut, se pot declanşa accidente porfirinice din cele mai grave, potenţate încă şi de *stress*-ul chirurgical.

Literatura de specialitate atrage atenţia deja din plin asupra acestor situaţii, tehnica anesteziei moderne fiind codificată în această privinţă (T. Petrilă, I. Cristea, Dr. Popescu, 478).

Scanned with OKEN Scanner

În fine, din punct de vedere omenesc, în sens larg, riscurile expunerii la soare, la traumatisme minore, dependența de centrul de reanimare (pentru unele cazuri), imposibilitatea de a urma anumite profesiuni conferă purtătorului de teren porfirinic o condiție psihică specială, pe care se pot dezovlta complexe de inferioritate, de frustrare, revendicative, hipercompensări pe alte linii de manifestare — fapte care diversifică tulburările comportamentale ale pacienților. Necesitatea psihoterapiei se impune uneori.

O altă problemă se mai cere menționată, cu implicații foarte importante pentru starea de sănătate fizică și psihică a femeii : menstrele și sarcina la purtătoarele unui teren porfirinic.

În ceea ce privește menstrele, rolul declanșator al hormonilor estrogeni este binecunoscut și uneori condiționarea directă a fost atît de evidentă, încît a impus și recunoașterea unor forme ovulociclice ale porfiriei (Hopmann, 308).

În situații de acest fel, cînd tulburări uneori mai puțin dramatice, adesea necaracteristice, însoțesc cu regularitate perioadele premenstruale, datoria medicului este de a recunoaște terenul de fond și, considerînd riscurile viitoare ale unei crize cu insuficiență respiratorie acută, să recomande suprimarea menstrelor prin mecanisme hormonale (androgeni) sau roentgenterapie. Se raportează remisiuni clinice foarte îndelungate la paciente supuse unor astfel de terapii.

Sarcina survenită pe terenul porfirinic a fost obiectul a numeroase studii, care au scos în evidență (Huber. 17) că gestația a determinat primele manifestări acute ale bolii la 40% dintre porfirinice, cu recăderi și agravări ale bolii la repetarea acesteia. Într-un studiu pe 168 de bolnave porfirinice care au prezentat sarcini, același autor menționează totuși 116 nașteri normale, dar la paciente care prezentaseră numai o simptomatologie minoră.

Condiția fiziologică de sarcină, cu tulburări generale caracteristice sau mai estompate, impune deci medicului recunoașterea terenului porfirinic, cu implicațiile grave de responsabilitate deontologică în ceea ce privește indicația de întrerupere sau menținere a acesteia. Tot așa de delicată este situația cînd, terenul fiind dinainte recunoscut,

Scanned with OKEN Scanner

medicul este chemat să avizeze asupra unei terapii anticoncepționale, nedorită de pacientă.

Dacă medicul consideră sarcina posibilă în condițiile date, terenul porfirinic îl obligă la măsuri profilactice speciale, pentru a evita orice medicament care ar putea declanșa cu mai mare ușurință accesul în această condiție de suprasolicitare hormonală.

Considerațiile generale, rezumative, ale acestui capitol își au rostul, în intenția autorilor, de a atrage cu deosebire atenția medicilor asupra riscurilor practicii medicale obișnuite pe terenul porfirinic, care, recunoscut la timp, va apăra bolnavul actual sau potențial de riscuri iatrogenice grave.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6

Considerații generale finale

Maladiile porfirinice au fost obiectul, în ultimii 50 de ani, a numeroase studii clinice și experimentale — după cum am menționat —, fără ca acestea însă să fi reușit a clarifica pe deplin mecanismele de producere a bolii.

Vom încerca să redăm mai jos rezultatele mai importante în cunoașterea naturii etiopatogenice a porfiriilor, completate uneori cu ipoteze care se cer încă verificate.

Tulburările metabolice care se observă în aceste boli par să reprezinte două mari categorii de fapte care se completează, pentru a genera manifestările clinice și biochimice.

A. Pe de o parte, o supraproducere de precursori — AAL și PBG —, care rezultă din 3 procese :

1. Hiperproducție de AAL-sintetază, cu hiperactivitate consecutivă a enzimei. Această creștere a cantității de AAL-sintetază ar putea fi efectul direct al tulburărilor genetice sau ar putea constitui o alterare în mecanismele chimice de reglare a sintezei (mai ales inhibarea represorului, dar și activarea operonului) sau efectul unor stimulări aberante neurovegetative.

2. Supraofertă de materie primă — succinil-CoA și glicocol — prin blocarea patologică a altor căi metabolice pe care aceste materiale ar trebui să le ia (către sinteza de acizi aminați, glucide, acetil-colină, acizi grași, cicluri metabolice care oferă energie altor metabolisme etc.).

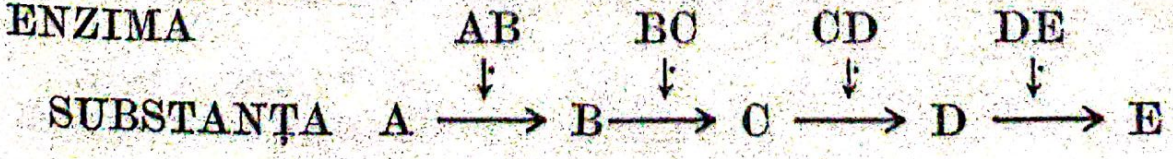
Scanned with OKEN Scanner

3. Utilizarea de AAL numai pentru sinteza PBG, datorită blocării liniei metabolice către sinteza de purine, deci a materialelor cu rol macroergic.

Tulburările din această categorie de fapte reprezintă alterări ale metabolismelor de bază, esențial vitale, ale tuturor celulelor organismului și ar constitui, pentru mulți autori, adevărata leziune biochimică care duce la expri-mările funcționale și morfologice ale bolii. Această ipoteză este întărită de observația verificată că porfirinele propriu-zise nu desfășoară un efect toxic evident, deci că nu au putut fi incriminate direct în mecanismul patogenic. Modificările metabolice ale porfirinelor au fost interpretate, în consecință, drept un fenomen de însoțire.

Alterările biochimice menționate mai sus, avînd drept rezultat o hiperproducție de AAL și PBG, sînt mai ales intense în formele de porfirii hepatice (care de fapt, se însoțesc și de manifestări generale — nervoase, psihice, abdominale — sindromul cutanat, cum ar fi în cele eritropoietice, putîndu-se explica mai ales prin tulburările metabolismului propriu-zis al tetrapirolilor — fotosensibilizare).

B. Pe de altă parte, prelucrarea alterată calitativ și/sau cantitativ a PBG, oferit în exces ca rezultat al primei categorii (A) de alterări biochimice. Prelucrarea metabolică alterată a PBG se datorește prezenței diverselor „blocuri" funcționale enzimatice la nivelul diferitelor trepte de elaborare a hemului. Aceste „blocări" pot fi unice sau multiple și reprezintă o deprimare variabilă ca intensitate în activitatea enzimei respective, cuplată cu activități oscilante ale celorlalte enzime din linia metabolică generală a sintezei porfirinelor. Acest fapt ar explica atît variațiile cantitative în eliminările urinare și fecale ale porfirinelor patologice, cît și variațiile în raporturile cantitative dintre produsul patologic principal (caracteristic) și celelalte produse porfirinice cu care se asociază în eliminări. Într-adevăr, o schemă după Waldenström aruncă o lumină asupra acestor fapte :



Dacă apare un bloc funcțional la nivelul enzimei DE, consecințele ar putea fi :

— O acumulare de substanță D, cu eventuală hiper-D-emie și hiper-D-urie.

— O eventuală acumulare de substanță C, uneori marcată, prin stază retrogradă datorită deprimării secundare și a CD.

Se poate constata deci o acumulare, stocare, a substanței imediat precedente blocului (ca efect direct al acestuia) și o stocare de substanțe a treptelor metabolice mult mai „în amonte" pe linia generală a procesului metabolic.

— Clinic, pot apărea manifestări de intoxicație cu D, sau de carență de E, sau ambele.

— În această reprezentare, cu totul schematică, nuanțările funcționale reale pot avea o gamă foarte largă, deoarece „blocul" nu înseamnă suprimare totală a activității enzimei și deci, uneori, în cazul unei supraoferte, deși faza chimică enzimatică este deprimată, produsul final va putea atinge totuși valori cantitativ normale, fără apariția fenomenelor de carență concomitente cu cele de intoxicare prin inflația materialului excedentar.

Acest fenomen de supraofertă de material „de prelucrat" pare a reprezenta, uneori, un mecanism de apărare, organismul încercînd să compenseze o deprimare de calitate, de ritm de transformare, printr-o supraofertă cantitativă în așa fel, încît produsul final să nu fie modificat cantitativ.

Aspecte funcționale de hipoactivitate enzimatică la un anumit nivel, concomitente cu hiperactivitate la altele, se pot deci întîlni ca efect reactiv sau lezional direct și complexează și mai mult aspectul proteimorf al exprimărilor biochimice în porfirii, prin fenomene de hiperproducție și cumulare la diverse niveluri, urmate de eliminări crescute de produse intermediare diverse.

Uneori, poate, o supraofertă simplă de precursori este prelucrată în întregime printr-o „hipertonie" a sistemului enzimatic „în aval" pe lanțul metabolic și astfel să nu apară fenomene de stază cu hipereliminare de substanțe intermediare.

Topografia, sediul pe lungul lanț al sintezei porifirinelor acestor blocuri, va conferi individualitate biochimică

Scanned with OKEN Scanner

fiecărei forme de boală, cu apariţie de porfirine anormale sau numai cu hiperproducţie de porfirine normale, după cum am descris în cadrul larg al porfiriilor.

Deşi toate celulele organismului îşi pot sintetiza hemul de care au nevoie pentru enzimele proprii, două mari sisteme tisulare sînt incriminate însă în geneza maladiilor porfirinice, fapt care justifică şi denumirile de porfirie hepatică şi eritropoietică. Într-adevăr, hiperproducţia de AAL şi PBG exprimă în special sediul hepatic, pe cînd măduvei osoase îi revine responsabilitatea tulburărilor complexe, în special pe linia pirolilor propriu-zişi, chiar fără o excesivă formare de precursori (măduva osoasă sintetizează circa 300 mg hem/zi). Luînd în considerare cantităţile de porfirină care se elimină urinar şi fecal la bolnavii porfirinici, care ating niveluri mult mai mari decît la normali, sîntem obligaţi totuşi să admitem că în toate formele cunoscute trebuie să existe o supraproducţie de precursori AAL şi PBG, care să furnizeze, cantitativ, materialul necesar hipersintezei pirolilor, acest fenomen fiind poate mai exprimat în porfiriile hepatice.

Faptul că aceşti precursori nu apar întotdeauna în urină ar putea fi explicat de sediul blocurilor enzimatice patologice şi de concomitenţa hipertoniei la cupluri enzimatice premergătoare, care reuşesc să prelucreze întreaga supraofertă de precursori. Organismul va fi deci inundat numai de materialele imediat precedente blocului. Acest fenomen îşi sporeşte şansele de a corespunde realităţii prin faptul stabilit că metabolismul tetrapirolilor nu poate utiliza decît AAL şi PBG ca materiale prime (deci nu poate fi inundat de materiale în exces pe parcurs), iar diversele porfirine intermediare nu pot fi utilizate ca materiale de sinteză de către alte metabolisme celulare (deci nu se poate drena pe alte căi surplusul cantitativ de la vreuna din treptele sintezei hemului).

Cele cîteva ipoteze, îmbinate cu fapte precis demonstrate asupra metabolismului patologic al porfirinelor, ne pot ajuta să înţelegem mai bine natura bolii şi geneza diverselor forme ale sale. Aceste consideraţii, subliniind complexitatea interferenţelor diverselor leziuni enzimatice, încearcă însă să sugereze fenomene biochimice patologice comune tuturor porfiriilor, diversificarea formelor de boală

Scanned with OKEN Scanner

fiind, pînă la un anumit punct, rezultatul mai mult al unor fenomene cantitative decît al unor condiţii calitative, fundamental deosebite.

Aceste „speculaţii", în parte teoretice, ar putea fi întărite prin observaţii clinice din ce în ce mai numeroase, în care delimitarea netă dintre cele două forme — hepatică şi eritropoietică — ale bolii, este încălcată, observîndu-se chiar la acelaşi bolnav apariţia concomitentă sau alternantă, în cursul evoluţiei, a manifestărilor predominante de tip porfirie hepatică sau/şi de tip porfirie eritropoietică. Porfiria de tip Günther şi cea denumită acută intermitentă Waldenström ar constitui, poate, exprimarea de „extreme" ale unui fond patologic foarte complex şi în mare parte comun.

În această ordine de idei, observaţiile furnizate de porfiriile experimentale nu se contrazic întrutotul, prin complexitatea lor, cu cele din porfiria umană.

Un singur fapt rămîne specific maladiei umane clasice: natura genetică. Dar şi pe aceasta noi nu o putem preciza încă în toate dimensiunile ei, exprimarea ei clinică şi biochimică putînd fi numai parţială la un moment dat, în funcţie de factorii declanşatori binecunoscuţi care „decompensează" numai anumite etape metabolice.

Rezumînd datele obiective din literatură (460, 301) şi completîndu-le cu ipoteze, patogenia posibilă a diverselor forme de porfirii ar putea fi schematizată astfel :

A. Pe un fond comun de hiperproducţie de precursori-AAL şi PBG.

B. 1. În porfiria Günther există un bloc enzimatic la nivelul PBG izomerazei (→ uro P.I. şi anemie datorită scăderii sintezei de protoporfirină care rezultă numai din linia izomerică III). — Bloc : A — A.

2. În porfiria acută intermitentă, blocurile enzimatice sînt plasate la nivelul decarboxilazelor specifice, în drumul dintre uro P.III-proto P.III (→ uro P.III, copro P.III+ fenomen de stază retrogradă cu eliminări orescute de PBG şi AAL) — Bloc: B — B şi C — C.

3. În porfiria cutanată tardivă ereditară s-au descris blocuri enzimatice la nivelul decarboxilazelor specifice uro P.III — proto P.III — Bloc : B — B şi C — C — şi uro P.I. — copro P.I. (→ uro P.I., uro P.III, copro P.III),

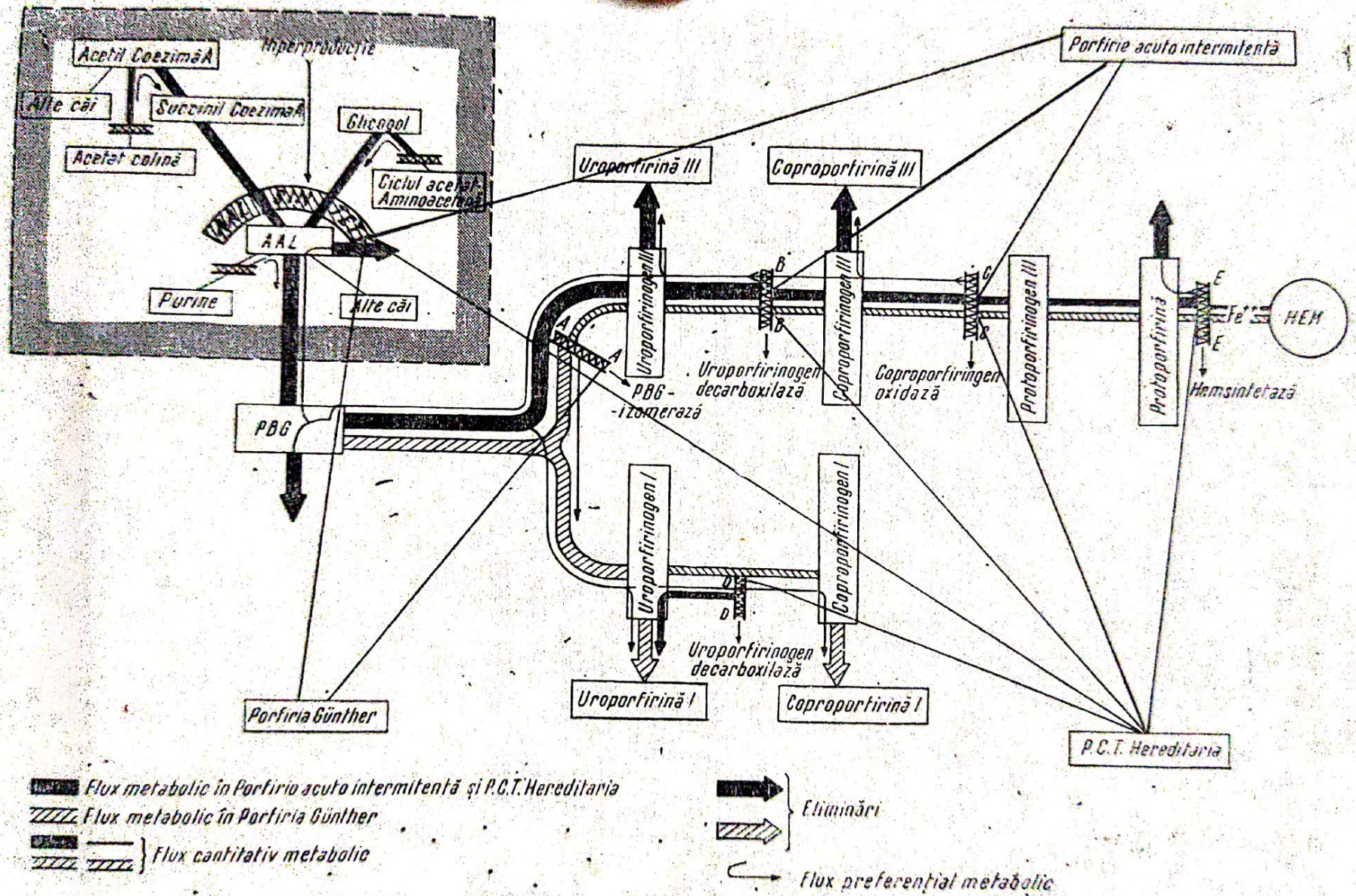


Fig. 37. — Fiziopatogenia bolilor porfirice

la care se adaugă o blocare a hemsintetazei, cu eliminare crescută consecutivă de proto P. — Bloc: D — D și E — E.

4. În porfiria mixtă pare că există o combinație de blocuri de tip B 2 și B 3.

5. În protoporfiria eritropoietică, leziunea biochimică majoră s-ar plasa la nivelul hemsintetazei și al sistemelor de oxidare din mitocondrii.

6. În coproporfiria eritropoietică, blocarea enzimatică s-ar plasa pe sistemul decarboxilazelor specifice uro P. III — copro P. III.

7. În porfiria turcă secundară, blocurile enzimatice par a fi de tipul celor din porfiria cutanată tardivă.

8. În saturnism tulburările metabolismului porfirinic ar fi rezultatul blocurilor enzimatice la nivelul AAL-dehidrazei (→ AAL) și hemsintetazei (→ proto, copro P.III și PBG) la care se adaugă deprimarea decarboxilazei copro P.III — proto P.III (→ copro P.III) și, posibil, după unii autori, o alterare a AAL-sintetazei (→ AAL).

Schema redată mai sus nu reprezintă fapte pe deplin confirmate, ci mai degrabă indicii pentru înțelegerea acestor boli și, sperăm, un imbold la meditare asupra acestor probleme controversate și neelucidate.

Tabelul caracteristicilor clinice și biochimice, redat mai jos, este conceput ca un îndreptar sinoptic indicativ, sperăm folositor, în ușurarea precizării diagnostice a diverselor forme de porfirii, uneori destul de inconsistent diferențiate.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 7

Tratament

Considerații generale

Tratamentul porfiriilor reprezintă unul dintre capitolele pasionante, uneori dramatice, adesea descurajante, nu rareori înșelătoare ale medicinei.

Aceste aspecte se datoresc caracterelor particulare acestui grup de maladii. Într-adevăr :

— pentru unele din ele, este dovedită, cu certitudine, originea genetică dominantă sau recesivă ;

— pentru altele, factorii genetici nu ar reprezenta decît terenul stigmatizat, peste care noxe diverse pot declanșa boala pînă atunci inaparentă ;

— în fine, alte forme clinice nu recunosc etiologia ereditară, ci sînt legate exclusiv de acțiunea toxică, predominant hepatică, a unor noxe în mare parte recunoscute.

Dar dacă etiologia a putut fi adesea stabilită, mecanismul fiziopatologic al maladiei a rămas încă neelucidat, în ciuda unui material de observație și experimental impresionant ca volum și acuitate științifică. S-a putut demonstra astfel că metabolismul de sinteză al porfirinelor se realizează printr-un lung șir de reacții enzimatice, inclavat pe lîngă alte lanțuri de metabolisme fundamentale, cu care își schimbă sau își împarte materialele de bază, cu care este în dependență reciprocă pentru furnizarea de energie sau pentru reacțiile de oxidoreducere. Biosinteza

Scanned with OKEN Scanner

Caracteristici		Porfirii eritropoietice				Porfirii hepatice							Porfirii secundare (simptomatice)	
		M. Günther	Protoporfirie eritropoietică	Coproporfirie eritropoietică	Porfirie eritropoietică lentă	Porfirie ac. intermitentă: Manifestă	Porfirie ac. intermitentă: Latentă	Porfirie cutanată tardivă ereditară: Manifestă	Porfirie cutanată tardivă ereditară: Lentă	Porfirie cutanată tardivă simptomatică	Porfiria variegata	Coproporfirie ereditară	Porfiria turcă (hexaclorbenzen)	Saturnism
Ereditate		Recesiv	Dominantă (?)	Recesiv	Recesiv	Dominant		Dominant		Căpătată	Dominant	Dominant	Căpătată	Căpătată
Sex		Ambele	Ambele	Ambele	Ambele	Ambele (< ♀)		Ambele (< ♂)		Ambele (♂)	Ambele	Ambele	Ambele (♂)	Ambele
Virsta apariției		0 —5 ani	→ 15 ani	→ 20 de ani (?)	20 de ani (?)	15—40 de ani		10—50 de ani		< adult		10→ adult	copil> adult	toate
CLINIC	Sindrom cutanat	++++	++	++	+	0	0	++	0	++	++	0	+++	0
	Sindrom abdominal	0	0	0	0	++	0	0(±)	0	0	+	+	0	++
	Sindrom neuropsihic	0	0	0	0	+++	±	0(±)	0	0	+	+	±	+
URINĂ	AAL	N	N	N	N	++++	++	N	N	N	++	N(±)	N	++
	PBG	N	N	N	N	++++	++	N	N	N	++	N(±)	N	+
	Uroporfirină : I	++++	N	N				+++	N(±)	++	+	N(±)	+++	+
	Uroporfirină : III	+				+++	+	+		+	++		+	N
	Coproporfirină : I	++	N	N				+	N(±)	±	++		+	
	Coproporfirină : III	±				++	+	+++		++	+	+++	+++	+++
FECALE	Uroporfirină : I	++	N	N				N	N(±)	N(±)	N(±)	N(±)	N(±)	±
	Uroporfirină : III	±				++	+							
	Coproporfirină : I	++	N					±	±	+			N(±)	++
	Coproporfirină : III	±		+		+	±	++	++++		++	+++		+
	Protoporfirină	N	+++	N		N	N	++	++++	±	++	N	N	++
HEMATII	Protoporfirină	±	++++	N	+	N	N	±	N	N	N	N	N	+++
	Coproporfirină I	+			++	N	N	N	N	N	N	N	N	N(±)
	Coproporfirină III		+	+++	+									
	Uroporfirină I	++	N	N	±	N	N	N	N	N	N	N	N	±
	Uroporfirină III													
Leziunea biochimică (blocuri)		AAL sintetaza (>) PBG-izomerază.	AAL sintetaza (>) Hemsintetaza Coproporfirinogen-oxidază	AAL sintetază (>) Decarboxilază specifică	?	AAL sintetaza (>) Decarboxilază specifică : uroporfirinogen → protoporfirinogen		AAL sintetaza (>) Decarboxilaza specifică : Uro→proto. III și uro→copro I Hem. sintetaza		?	Tip mixt (PAI + PCTH)	Tip PAI predominent decarboxilaza specifică: copro III → proto III	Tip cutanat tardiv ereditar	AAL dehidrază Hem sintetază Decarboxilază Copro-proto. III AAL-sintetază (>)

Fig. 38 — Caracteristici clinice și de laborator pentru recunoașterea tipurilor de porfirii

Scanned with OKEN Scanner

porfirinelor este astfel intim corelată cu metabolismul hidraților de carbon, al acizilor grași, al acizilor aminați și al corpilor purinici.

În plus, o parte din enzimele proprii lanțului metabolic porfirinic sînt catalizate de metale grele sau au drept cofactor vitamine, deci sînt dependente în activitatea lor de acestea (Lüdin, 197).

De altfel, mecanismele intime de reglare a activității acestor enzime sînt incomplet cunoscute — tulburări în activitatea lor putînd rezulta atît din alterarea unui mecanism de *feed-back* (B. F. Bunnham, 306, 197), cît și din suprimarea factorilor de inhibare a activității sau a producerii *de novo* a acestor fermenți.

În fine, atunci cînd apar substanțe anormale ca structură sau cantitate, reprezentînd trepte intermediare ale sintezei porfirinelor, nu putem trage întotdeauna concluzia precisă că această anomalie provine din blocarea unei etape enzimatice a genezei pigmenților sau dacă blocul nu se află la nivelul trecerii unei substanțe precursoare comune către alt metabolism lateral, în așa fel, încît întreaga cantitate să ia drumul de elaborare a porfirinelor, sinteza lor făcîndu-se în exces nu din cauza unei tulburări enzimatice calitative, ci printr-o supraofertă de materie primă (J. Canivet, 301). Se constată deci o producție, cumulație și eliminare excesivă de porfirine.

Poate este util de menționat că problema se complică și mai mult prin faptul că unele dintre aceste maladii pot prezenta porfirine normale, dar în exces, pe cînd altele se caracterizează prin producerea de porfirine anormale, care nu apar în sinteza obișnuită a pigmentului sanguin (de exemplu, uroporfirina I).

În fazele de cercetare a maladiilor porfirinice, atunci cînd s-au izolat diversele materiale patologic apărute, dezamăgirea a fost mare, neputîndu-se dovedi pentru nici unul dintre ele o potență patogenă directă în explicarea dinamică a leziunilor anatomopatologice (morfologice) și a manifestărilor clinice. S-au născut astfel alte ipoteze, dintre care unele incriminează ca factori patogenici propriu-ziși substanțe încă nedescoperite, rezultate din metabolismul viciat al porfirinelor. În fine, alți cercetători cred că leziunea biochimică este mult mai complexă, mai intimă, ubi-

Scanned with OKEN Scanner

cuitară, atingînd metabolismele fundamentale ale tuturor celulelor — alterarea sintezei porfirinelor fiind numai un epifenomen, factor de însoţire, antrenat în acest complex lezional, avînd numai valoare de indicator, dar nu şi de mecanism patogen în determinismul bolii.

Pornind de la intenţia terapeutică etiopatogenică, problema tratamentului se complică în plus şi cu aspecte patogenice de al doilea ordin, care pot domina scena clinică la un moment dat, acestea reclamînd a fi în primul rînd tratate pentru a nu provoca manifestări poate mai grave decît cele ale maladiei de fond (ca, de exemplu, tulburările hidroelectrolitice secundare sindromului abdominal în porfiria acută intermitentă).

Dacă vom ţine seama de particularităţile clinice ale porfiriilor, cu manifestări sindromatice complexe, multiple, concomitente sau alternante, cu evoluţia naturală presărată de perioade de remisiune — asimptomatice clinic —, întretăiată de „atacuri" evolutive, uneori dramatice, cu risc letal, rezultă de asemenea o reală greutate în selecţionarea criteriilor obiective de apreciere a eficacităţii unui tratament.

La cele menţionate, cunoscînd psihicul labil şi tulburările comportamentale ale porfirinicilor, variaţiile sezoniere şi geografice ale bolii şi, desigur, seria lungă de substanţe încă nedescoperite, capabile să declanşeze sau să agraveze un puseu evolutiv (C. Rimington, 302), este de la sine înţeles că efortul de apreciere critică a rezultatelor terapeutice nu poate fi considerat niciodată ca exagerat. (S. Granick (152) a imaginat un test pe culturi de celule hepatice de pui de găină pentru decelarea efectului porfirinogenetic al diverselor droguri). Aceste fapte explică cu uşurinţă de ce literatura de specialitate este aşa de generoasă în recomandarea medicamentelor noi şi de ce rezultatele experimentării lor sînt aşa de contradictorii de la un cercetător la altul.

Considerată în sensul cel mai larg, terapeutica porfiriilor trebuie să fie polivalentă, complexă (M. Goulon şi colab., 303 ; Vannotti, 189 ; L. Filippini, 304 ; J. Lapresle, 305 ; Gh. Gheorghiu, D. Forsea, 277 ; St. Hilaire Marc, 307), pentru a încerca să corespundă fazelor clinice manifeste sau asimptomatice ale bolilor şi a remedia exprimări

sindromatice multiple — de la leziuni cutanate mutilante, pînă la psihoze, tetraplegii sau insuficiență respiratorie acută. Ea trebuie, totodată, să facă efortul descoperirii cazurilor latente, pentru a-i apăra pe acești bolnavi potențiali de accidente grave — uneori mortale — și, de asemenea, trebuie să dea soluții sechelelor grave psihice sau fizice.

Toate aceste deziderate se cer împlinite în domeniul unor maladii cu etiologie cunoscută — genetică — și deci încă neinfluențabilă, avînd o fiziopatogenie complexă, neclarificată, atît pe plan biochimic, cît și la nivel morfologic tisular.

Trecerea în revistă a mijloacelor terapeutice utilizate pînă acum va fi ordonată după obiectivul terapeutic, în funcție de momentul evolutiv al bolii și în concordanță cu exprimarea ei clinică.

1. Măsuri terapeutice profilactice

A. Măsurile terapeutice profilactice se vor referi la recomandările care trebuie făcute bolnavilor cunoscuți care au prezentat un episod evolutiv al bolii sau care sînt recunoscuți ca bolnavi potențiali, latenți ca exprimare clinică. Scopul acestor indicații este de a împiedica apariția manifestărilor bolii la subiecții latenți clinic, purtători de tară ereditară sau de a preveni recidivele (J. Dean, 223; R. Garcin, 235; J. Waldenström, 188; C. Zeană, 233).

— Toți autorii sînt de acord că medicul are datoria să informeze bolnavul și familia asupra caracterului ereditar al bolii, să-l lămurească asupra mecanismelor de producere a atacului de ponfirie, dîndu-i o listă cît se poate de completă a drogurilor declanșatoare (barbiturice, sulfamide, hidantoină, chinină, antimalarice, plumb, arsen, piramidon etc.). Alcoolul va fi cu desăvîrșire interzis.

— Psihoterapie : medicul va explica bolnavului inocuitatea tarei ereditare, în măsura în care va respecta recomandările făcute, va căuta să-l convingă că poate duce o viață obișnuită, pentru a evita apariția și dezvoltarea nevrozelor de tip depresiv-anxios pe fond somatic, a complexelor de inferioritate, de frustrare, care pot duce la

Scanned with OKEN Scanner

tulburări compontamentale şi la agravarea dezechilibrului neurovegetativ (H. Matiar-Vahar, 236).

— Evitarea traumelor psihice (cunoscut fiind rolul lor în declanşarea unor manifestări porfirinice) şi a eforturilor fizice exagerate.

— Tratament igieno-dietetic, în special de protecţie hepatică, reprezentat de alimentaţia echilibrată caloric, proteic şi vitaminic, cu corectarea eventuală a hipoaciditătii gastrice, a insuficienţei pancreatice, a constipaţiei. Literatura menţionează frecvenţa mai mare şi gravitatea mai deosebită a porfiriilor apărute pe teren multicarenţial, ca de exemplu porfiria de tip turc (prin hexaclorbenzen) şi porfiria observată la negrii Bantu (J. Dean, 223).

— La bolnavele prezentînd crize porfirinice cu ocazia menstrelor sau a graviditătii, se va recomanda suprimarea menstrelor prin roentgenterapie, sau medicamente anticonceptionale (unii autori atribuie şi acestor droguri un rol declanşator al simptomatologiei în unele cazuri rare — P. Nayrac, 310), sau testosteron (J. Dean, 223; F. B. Huber, 17, 309 ; Hopmann, 308).

— Protecţia tegumentelor faţă de acţiunea luminii solare prin : îmbrăcăminte (pantaloni lungi, mănuşi), pălărie cu boruri largi, aplicarea pe părţile expuse ale tegumentelor de pomezi protectoare antiactinice. Aceşti bolnavi vor evita, pe cît posibil, expunerea la soare, mai ales în sezonul cald.

O altă problemă la care medicul trebuie să dea un aviz este aceea a asigurării pe viaţă a acestor bolnavi. Părerea lui J. Dean (223) este că se poate permite asigurarea în condiţii obişnuite a bolnavilor inteligenţi, conştienţi de boală şi de riscurile ei, disciplinaţi, dar cu menţionarea în contract că, în cazul decesului asiguratului prin porfirie acută declanşată de un drog despre care bolnavul era avizat, societătii să nu-i mai revină obligaţiile contractuale de despăgubire.

Cît priveşte riscurile transmiterii bolii la descendenţi, poziţia medicului trebuie să fie reţinută, cunoscute fiind atît pericolul pentru mama purtătoare de tară ereditară, cît şi probabilitatea ca şi copilul să fie stigmatizat genetic.

B. Tot în cadrul acestui obiectiv terapeutic, se plasează şi încercarea de a descoperi cazurile de boală latentă,

asimptomatică, sau de a reconsidera diagnosticul afecțiunilor din trecut la membrii familiei oricărui bolnav diagnosticat. Această anchetă se completează cu examene de laborator: determinarea de porfirină în urină și scaun și de porfobilinogen, și acid δ-aminolevulinic în urină, pentru formele hepatice, sau cercetarea protoporfirinei și a coproporfirinei în hematii pentru formele eritropoietice (test Rimington-Cripps, 211). În cazurile dubioase se poate obține adesea confirmarea prin testul de încărcare cu glicocol (P. Castaigne și colab., 311; V. Prato, 312).

Toate cazurile nou-descoperite vor intra în observație medicală, cu recomandarea de a respecta toate indicațiile menționate mai sus pentru bolnavii cunoscuți.

Autori cu mare experiență în problema porfiriilor, mai ales în Suedia și Africa de Sud, au reușit prin aceste măsuri să mențină în bună stare de sănătate foarte mulți porfirinici cu manifestări acute în trecut. În Africa de Sud, în localitățile unde incidența bolii este foarte mare, examenele de laborator pentru decelarea bolnavilor asimptomatici clinic se practică la oricare pacient, care se prezintă la spital sau la un examen medical (J. Dean, 223).

2. Tratamente etiopatogenice

Denumirea acestui capitol nu corespunde întru totul conținutului, deoarece, după cum am mai menționat, etiologia ereditară a unora dintre porfirii nu o putem influența, iar în privința mecanismului patogenic cunoștințele noastre sînt încă parcelare (A. Goldberg, 313). Din aceste cauze și medicamentele înșiruite mai jos se adresează numai unora dintre mecanismele patogenice, considerate determinante de către promotorii metodei terapeutice respective. Putem discerne astfel mai multe linii de orientare farmacodinamică.

A. **Biocatalizatori — cofactori enzimatici**

a) Cocarboxilaza preconizată de Arrighi (480), în speranța unei normalizări a procesului metabolic terminal către sinteza protoporfirinei.

b) Citocromul C utilizat de J. Riederer (314) în doză de 30—40 mg/zi i.v. — 10—15 zile, repetînd cura ulterior.

Scanned with OKEN Scanner

c) Pantotenatul de calciu.

d) Acidul glicuronic. Ultimele două preparate au fost încercate de Nishimura, fără a găsi însă adeziunea sferelor largi medicale.

e) Vitaminele B_1, acidul folic, B_{12} (S. Tappainer; Lüdin, 197; A. Beretta, 319; A. Rub şi I. Moşoiu, 434), vitamina B_2 (Vannotti, 189; J. Waldenström, 219; Whittacker, 315) au fost de asemenea utilizate de diverşi cercetători, fără a se putea constata un beneficiu net şi constant în terapia porfiriilor. Vitamina PP a fost recomandată de multă vreme pornindu-se de la studiile asupra pelagrei, interpretată ca o avitaminoză PP, maladie în care tulburările metabolismului porfirinelor sînt binecunoscute (R. Garcin, 235; R. Pringuet, 316).

f) Fosfatul de piridoxină (vitamina B_6) a stîrnit un interes terapeutic mai deosebit, cunoscîndu-se funcţia lui de coferment al AAL-sintetazei şi al altor enzime (decarboxilaza), influenţînd deci metabolismul porfirinic la mai multe niveluri (J. Peters, 345). Studii experimentale de carenţare şi observaţii la bolnavi porfirinici au obiectivizat o dependenţă a eliminărilor porfirinice de deficitul în B_6 (T. Elder, 317), exprimat prin creşterea oxalaţilor urinari şi a acidului xanturonic. Argumente în plus pentru rolul important al vitaminei B_6 în metabolismul porfirinic şi deci în porfirii sînt aduse de asemănările multiple dintre fenomenele clinice, neurologice ale porfiriei acute intermitente, faţă de cele ale carenţei de B_6 (F. Merklen, 318). La bolnavii la care s-a încercat tratamentul s-a administrat intravenos, zilnic, 500 mg fosfat de piridoxal, observîndu-se după circa 10 zile o scădere marcată a eliminărilor de porfirine şi ameliorarea simptomatologiei clinice. La suprimarea tratamentului, tulburările clinice şi de laborator au reapărut, pentru ca ele să dispară din nou la reluarea terapiei.

g) Glutationul a fost de asemenea recomandat şi încercat în ideea că, prin efectele sale reductoare, influenţează linia de desfăşurare metabolică a porfirinelor, cu limitarea oxidărilor către uro- şi coproporfirină. Rezultatele tratamentului nu par a fi satisfăcătoare (M. Cowger, R. Labbe, 320). Unii autori atribuie glutationului redus un efect de activare a AAL-dehidrazei (220).

Scanned with OKEN Scanner

h) Compușii macroergici fosforați ai adeninei — acidul adenozin-5-monofosforic (AMP), acidul adenozintrifosforic (ATP) — și-au găsit o largă utilizare în terapia porfirinelor. A. Gajdos (323; 326; 327; 328; 330; 331; 332; 333) și apoi alți cercetători (F. Labbé, 335; L. Levrat, 336; A. Massaro, 337; A. Ratner și Dobson, 338; St. Vestea, 339; Gheorghiu și Forsea, 277, 202; J. Canet, 341; M. Baniéty, 342) au confirmat clinic că în porfirie există o carență de baze purinice și, experimental, s-a putut demonstra că acești produși inhibă porfirinogeneza pînă la 95—99%, în cazul ATP pe culturi de *Rhodopseudomonas spheroides* (A. Gajdos, 321). Talman observase *in vivo*, în cercetări de porfirie experimentală cu sedormid, că sinteza adeninei scade foarte mult (A. Gajdos, 329). De asemenea, lucrări numeroase confirmă efectul favorabil de scădere a porfirinogenezei la administrare de nucleozizi adenilici (AMP-ATP).

Unii autori (Talman, Gajdos, Rimington) au crezut chiar că supraproducția de porfirine ar produce carența de purine, această lipsă de donatori de energie putînd perturba o serie întreagă de reacții metabolice și să determine sau reducerea sintezei unor metaboliți esențiali (în special coenzime), sau acumularea de metaboliți intermediari toxici. Această leziune biochimică în geneza substanțelor macroergice, secundară hiperporfirinogenezei, cu consecințe grave pe multiple metabolisme, ar putea explica în parte tulburările atît de complexe și generalizate ale maladiei umane. Ulterior Gajdos, inspirat de lucrările lui Kikucki care a pus în evidență existența unui inhibitor fiziologic al AAL-sintetazei, a demonstrat experimental că ATP intervine, în mod mult mai subtil, în geneza porfirinelor, și anume stimulînd acest inhibitor fiziologic al AAL-sintetazei și orientînd, în consecință, acidul succinic către alte metabolisme (34). În lipsă de ATP, AAL-sintetaza, neinhibată în activitatea ei, dă curs liber unei hiperproducții profirinice. Și în aceste cazuri concentrațiile de ATP crescute au drept efect rapida scădere a porfirinogenezei.

Numeroși alți autori au confirmat, clinic și experimental, în cazul unor porfirii provocate prin diverse toxice (griseofulvină — A. Gajdos, 322, 325, 124), temeiul acestor fapte,

Scanned with OKEN Scanner

și anume paralelismul în dublu sens între creșterea porfirinogenezei și concentrația scăzută de ATP.

Aplicarea în clinică a tratamentului se face prin administrare de AMP sau inozină, care, deși mai puțin active decît ATP, sînt totuși preferate datorită pătrunderii lor rapide în celulă membrana celulară fiind foarte puțin permeabilă pentru ATP (H. Bernard). Rezultatele obținute pe zeci de cazuri și în diverse forme ale maladiei sînt convergente în a recunoaște un efect favorabil la majoritatea bolnavilor, atît asupra manifestărilor biochimice (eliminări de porfirine), cît și asupra fotodermatozei acute sau sechelare (A. Gajdos, 330; Ratner și Dobson, 338; P. Klein, 433; Bolgert, 343; H. Thiers și Moulin, 344) și adesea, chiar asupra stării hepatice. Recidivele au fost mult mai rare, obținîndu-se astfel lungi perioade de sănătate aparentă. Alți autori însă nu pot conchide asupra unui efect favorabil consistent (M. Goulon, 303; Perrot, 121).

Posologia utilizată variază după diverse scheme, însă cea aplicată mai frecvent folosește doze mari inițiale — 250 mg AMP/zi i.m., timp de o lună, urmate de doze orale de întreținere pe o perioadă de cîteva săptămîni.

La doze insuficiente sau la întreruperi ale tratamentului pot surveni recidive sau agravarea temporară a bolii, cu creșterea eliminărilor de porfirine.

Nu s-au citat accidente în cursul tratamentului, în afară de un caz de alopecie progresivă cu aspect sclerodermiform, menționat de Perrot (121).

Autorii români au utilizat preparatul CIF Fosfobion, o fiolă pe zi, în cure de 10—15 zile (Gh. Gheorghiu, 277), concluziile lor asupra eficacității tratamentului fiind rezervate.

B. **Substanțe chelatoare**

O nouă etapă — nu lipsită de speranțe — în terapia porfiriilor a fost marcată de momentul introducerii în terapeutică a substanțelor chelatoare de ioni metalici, cunoscîndu-se rolul zincului, cuprului și fierului de a influența dinamica a numeroase enzime (zincul pentru anhidraza carbonică, catalaza, peroxidaza, lactodehidrogenaza și dehidraza AAL — care conține și cupru; fierul pentru AAL-sintetază, pe care o inhibă; plumbul pentru hemsin-

Scanned with OKEN Scanner

tetază) (H. Perrot, 121)). Excesul lor, deprimîndu-le şi coroborîndu-se cu observaţiile clinice asupra unor porfirii în care s-a constatat o eliminare crescută de zinc şi, uneori, de plumb, de către Peters, Schrumpf (346), (deja din 1953), apoi de Olson, Paul şi Thyresson (348), Woods şi Peters (347) şi de mulţi alţi clinicieni (G. Donald, 349; J. Galambos, 350 ; Peters, 351, 352) a dus la încercarea acestui tip de terapie în diverse forme de porfirii. S-au utilizat mai multe tipuri de substanţe ca:

a) DMP (BAL-dimercaptopropanol) în doze de 300 mg/zi, timp de 4 zile, apoi 150 mg/zi, de 2—3 ori pe săptămînă, timp de circa 3 luni, care a dat rezultate favorabile mînuit de primii autori (Harmel-Tourneur, 353; H. Peters, 354, 355, 43; Redeker, 356; Illin, 357), apreciate prin dispariţia simptomatologiei clinice şi prin influenţarea eliminărilor de porfirine. Ulterior, rezultatele bune nu au mai putut fi constatate şi de autori cu experienţă ca J. Dean. S-a renunţat de mulţi ani la DMP, datorită efectelor secundare toxice, în favoarea altui preparat mai eficient şi mai puţin toxic.

b) EDTA (Versenat, Edetamin) — sarea disodică sau monocalcică disodică a acidului etilen-diamino-tetraacetic. S-a utilizat în porfiriile cutanate şi în porfiria acută intermitentă în doze de 2—4 g/zi, în perfuzie, timp de 4—5 zile, apoi 1 g/zi, i.v., timp de cîteva zile şi, în fine, *per os* aproximativ 2 g/zi timp de săptămîni (Peters şi Roman). Gh. Gheorghiu utilizează o posologie mult mai redusă: 1 g/zi, i.m., în cure de 12—15 zile, repetate după pauze de 7—10 zile.

Goldberger atrage atenţia asupra riscurilor dozelor mari de EDTA datorită spolierilor ionice şi leziunilor renale. Perry şi Schroeder menţionează posibilitatea apariţiei de tulburări prin avitaminoze B la pacienţii trataţi de mult timp cu EDTA. Majoritatea autorilor însă, după o perioadă de experimentare pe zeci de cazuri, nu semnalează incidente demne de luat în seamă, în afara unei albuminurii pasagere (Mom şi Radaeli).

Efectele tratamentului asupra manifestărilor bolii sînt adesea rapide şi persistente; leziunile cutanate se cicatrizează, hiperpigmentaţia şi hipertricoza se atenuează, fragilitatea cutanată scade, ca şi fotosensibilitatea. Recidivele

Scanned with OKEN Scanner

au fost mult mai rare (Peters și Wood, 352; Donald, 349; Perrot, 121; Gh. Gheorghiu, 277; A. Mom, 358, W. Roman, 359; J. Thivolet, 360, 361).

Se notează, uneori, ameliorarea funcțiilor hepatice și scăderea hepatomegaliei (Peters, Perrot).

Efectele asupra metabolismului porfirinic sînt variabile; se semnalează creșteri inițiale de uro- și coproporfirine, uneori cu scăderea ulterioară în urină. În scaun porfirinele scad uneori lent, tot după o creștere inițială. La un caz, Perrot observă o creștere a protoporfirinelor globulare fără apariția fluorescenței. În fine, Wood (347), pe un caz tratat 5 ani, nu a observat nici o modificare semnificativă a eliminărilor urinare de uroporfirină. Unii autori (220) au pus în evidență un efect intens de inhibare a AAL-dehidrazei prin EDTA.

Bilanțul terapeutic este frecvent pozitiv clinic, deși influențarea tulburării metabolice, exprimată prin eliminarea fecală sau urinară de pigmenți, nu este totdeauna net paralelă. Unii autori, între care J. Dean și M. Goulon, nu semnalează ameliorări constante.

Interesul eliminării de ioni metalici prin aceste substanțe s-a concentrat în ultima vreme asupra fierului, cazurile cu zincurii sau plumburii crescute fiind rare și considerate întîmplătoare (Perrot, 121). Într-adevăr, stocajul de fier ar putea influența negativ metabolismul porfirinic, atît prin acțiune directă la nivelul diverselor enzime, cît și prin instalarea unui sindrom de tip sideroză-hemocromatoză, cu lezare secundară hepatică, fapt care ar agrava tulburarea metabolică porfirinică. Acest concept, emis inițial de autorii germani (Ippen, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 370; Wolher, 368; Holzmann, 369), a fost susținut și de observația că multe din cazurile de porfirie cutanată tîrzie (Hopper-Altman, 374; Tuffanelli, 371; Berlin-Braute, 372; C. Albahary, 373) se însoțeau de sideremie crescută, putîndu-se demonstra și o creștere a absorției intestinale de fier (Strohmeyer, Heinrich, Schirren). În scopul depleției organismului de fier, s-au introdus în terapeutica porfirinelor două metode:

c) Desferalul (Desferioxamina B) Ciba — substanță cu mai mare afinitate pentru fier decît chiar siderofilina și capabilă să cheleze metalul, chiar din complexul feritinic

(E. Brown, 380), din țesuturi și, posibil, cu acțiune și asupra hemosiderinei (Wohler). Un avantaj al acestei substanțe este că chelează exclusiv fierul, neexistînd riscul unei spolieri complexe de ioni metalici.

Rezultate favorabile clinice și biochimice au fost menționate de foarte numeroși autori (C. Albahary, 377, 378; J. Beurey, 379 ; Epstein, 381 ; H. Holtzmann, 369 ; Ippen, 367; Mazza, 383; Thivolet, 360; Schnack, 384; Wohler, 385; Beretta, 319; Strohmeyer, 386; Gheorghiu, 277; Ippen, 387; Lundvall, 391) care au aplicat metoda, și se concretizează prin ameliorarea rapidă a leziunilor cutanate acute și cronice, prin scăderea fragilității și fotosensibilității tegumentelor, prin ameliorarea netă a funcțiilor hepatice, cu retrocedarea hepatomegaliei. Sideremia scade la majoritatea pacienților paralel cu eliminările urinare crescute de fier (siderurie între 4 și 6 mg/24 de ore).

Porfirinele urinare scad în majoritatea cazurilor, uneori pînă la normalizare, mai ales coproporfirina (Perrot, Ippen, Wohler, Peters). Toți autorii sînt de acord că persistența unei intoxicații alcoolice cronice împiedică, în mare măsură, efectele desferioxaminei B.

Asupra porfirinelor fecale efectele sînt de asemenea frecvent favorabile, înregistrîndu-se scăderi uneori pînă la normalizare.

Asupra protoporfirinelor eritrocitare se pare că efectele sînt mai puțin evidente, notîndu-se uneori creșteri tranzitorii.

Posologia utilizată de majoritatea autorilor este de 1 g/zi, timp de o săptămînă, apoi 0,5 g/zi, circa 15 zile, urmînd o doză de întreținere de 1—2 g săptămînal, timp de cîteva luni (după caz) (Perrot, Gheorghiu). Nu s-au descris accidente importante în timpul tratamentului, chiar prelungit.

Deoarece efectele favorabile ale depleției marțiale s-au tradus nu numai prin ameliorarea clinică, dar și prin normalizarea probelor funcționale hepatice și prin indicii de revenire la o sinteză normală a porfirinelor, terapia de mobilizare a depozitelor de fier s-a completat cu :

d) Sîngerări repetate prin venesecție — metodă care și-a făcut deja proba în cazurile patente de hemocromatoză. Procedeul a fost aplicat de școala germană (Ippen, Schirren) și apoi recunoscut ca valabil de toți autorii

(Illin în U.R.S.S., 370; Epstein în U.S.A., 381; Saunders în Africa de Sud, 390; Koval în Canada, 388; A. Gajdos în Franţa, 334; Schirren, 389, 392 şi Stich în Germania, 405) în special în cazurile de porfirie cutanată tardivă, cu sideroză exprimată prin sideremie crescută şi aspect biopsic hepatic caracteristic.

Se raportează rezultate favorabile pînă la 80% din cazuri, stabilizate timp de mai mulţi ani.

Ritmul şi cantitatea sîngerărilor sînt adaptate fiecărui caz, dar se poate sugera schema unor venesecţii cu sustragere de 300—500 ml sînge o dată pe săptămînă timp de 1—2 luni, apoi o sîngerare la 20—30 de zile. Pentru ca rezultatele favorabile să persiste, este necesară o spoliere globală de 4—8 l sînge, citîndu-se şi un caz în care sustragerea hematică a atins 14 l. Tratamentul trebuie continuat pînă cînd uroporfirina scade sub 500 μg/24 de ore, sideremia se normalizează, bolnavul devine asimptomatic clinic. Semnele tegumentare sînt primele influenţate favorabil, mai ales pigmentarea, fragilitatea cutanată fiind mai tardiv ameliorată. Puseurile buloase şi fotosensibilizarea dispar sau persistă cu mare discreţie în lunile următoare. Funcţiile hepatice se restabilesc progresiv şi, în unele cazuri, chiar simptomatologia psihică se ameliorează (Perrot). De menţionat observaţia multor autori că, metoda sîngerărilor repetate a dat rezultate şi în acele cazuri în care desferalul nu putuse influenţa favorabil evoluţia bolii. Acest fapt ar putea fi atribuit mobilizării şi eliminării inclusiv a porfirinelor depozitate în exces în ficat — proces pe care desferalul nu-l poate realiza. Se mai menţionează că rezultatele favorabile se obţin şi în cazurile în care persistă intoxicaţia alcoolică (Saunders), contrar observaţiei asupra acţiunii desferalului în cazuri asemănătoare, efectele favorabile ale acestuia depinzînd, în mare măsură, de suprimarea toxicului.

Toleranţa la tratament este foarte bună, chiar în cazurile cu uşoară anemie, şi nu s-au notat accidente de tip feripriv cu anemie secundară persistentă.

Indicaţia aplicării acestei metode terapeutice a ridicat multe discuţii. Dacă s-a realizat un consens unanim pentru cazurile cu hipersideremie şi depozite de fier decelate în ficat, pentru pacienţii fără semne nete de stocare

Scanned with OKEN Scanner

marţială, unele păreri au fost mai rezervate. Perrot crede că şi unele cazuri cu sideremie normală se pot preta la tratament cu şanse de beneficiu, fiindcă sîngerarea nu mobilizează numai fierul sanguin şi tisular, ci descarcă şi depozitul porfirinic din ficat, permiţînd astfel o sinteză hemoglobinică normală prin restabilirea metabolismului normal porfirinic.

Aceste considerente extind indicaţia tratamentului şi la cazurile de porfirie acută intermitentă.

Bazîndu-se pe observaţii clinice şi studii experimentale care tind să dovedească că absorbţia intestinală a fierului este deprimată de fermenţii pancreatici, unii autori recomandă ca adjuvant al terapiei de mobilizare a fierului şi:

e) Administrarea de extracte pancreatice, asociate cu o dietă săracă în fier.

Efectul final convergent, dar realizat mult mai complex şi cu efecte favorabile mai frecvente şi mai persistente, s-a observat după asocierea tratamentului cu :

f) Desferal + venesecţie. Bineînţeles că, în astfel de cazuri observarea atentă a bolnavului, valorificată de experienţa clinică a medicului, trebuie să modeleze atitudinea terapeutică.

C. Combaterea tulburărilor metabolice hepatice

(Tratamentul insuficienţei hepatice). Certitudinea asocierii leziunilor hepatice la unele forme de porfirii, ca şi sediul predominant hepatic al tulburării metabolice hiperporfirinogenetice justifică efortul terapeutic de restabilire a funcţiilor hepatice. Literatura ne pune la dispoziţie cazuistica, în care s-au folosit tratamente ca:

a) Diete hiperproteice.

b) Soluţii de acizi aminaţi.

c) Extracte hepatice.

d) Nucleopeptide (G. Soker, 394).

e) Metionină (R. Pringuet, 316; Gh. Gheorghiu, 277), histidină, arginină (Degos, 395; C. R. Porteon).

f) Steroizi anabolizanţi. Gh. Gheorghiu (277) a utilizat Madiol în cazurile cu denutriţie şi distrofie, atrăgînd însă atenţia asupra riscului distrofiei lipidice hepatice pe care medicaţia anabolizantă o poate agrava.

Scanned with OKEN Scanner

g) Cortizon, ACTH, în cazurile de puseuri evolutive hepatice sau în criza de porfirie acută, cînd se produc grave tulburări electrolitice (hiponatriemie şi hipocloremie) şi hipotensiune arterială prin hipofuncţie corticosuprarenală (Goldberg, 393; Janoff, 396; Gh. Gheorghiu, 277; J. Dean, 261; Meyer, 397).

Toate aceste mijloace terapeutice au adus beneficii bolnavului, fără a putea trage concluzia unui succes terapeutic direct asupra maladiei de fond.

D. **Încercări de epurare a organismului de substanţe toxice circulante.** Mulţi autori, mizînd pe prezenţa în porfirii a unor substanţe toxice circulante — metaboliţi nedescoperiţi ai porfirinelor sau altele —, au sugerat o serie de tratamente în scopul de a debarasa organismul de aceste noxe. Astfel s-au preconizat:

a) Hidratare masivă, cu creşterea diurezei + alcalinizarea urinilor pentru a forţa eliminarea renală a toxicelor. Alcalinizarea îşi găseşte justificarea în observaţia că în aceste condiţii eliminările urinare de porfirine cresc (Bourke, 398).

b) Terapia calcică — administrare de calciu gluconic 1 g i.v. la 4 ore —, motivată de părerea că s-ar putea astfel mări depunerea de porfirine în oase, scăzînd deci concentraţia lor sanguină (J. Dean, 223; Filippini, 304).

c) Exsanghinotransfuzia, realizată deja din 1951 de Deparis şi Canivet (399), apoi de Ballivet (400) pe pacienţi în stare foarte gravă, cu accidente neuropatice, a dat rezultate favorabile imediate, dar nu definitive. Uneori, ameliorarea s-a manifestat numai asupra sindromului abdominal, cel neurologic agravîndu-se.

d) Hemodializa poate fi teoretic admisă, deoarece porfirinele au o greutate moleculară compatibilă cu dializa. A fost aplicată de Last (401), în 1963, şi de Jutzler (402), apoi de Rees (481) la bolnavi în stare extrem de gravă, tetraplegici, cu ameliorare imediată, dar fără rezultat în timp.

Metoda cere noi confirmări, mai ales că Last la cazul tratat nu a putut evidenţia porfirine nici în ser şi nici în baia de dializă. Conceptul „neurotoxicităţii" derivaţilor porfirinici se cere şi el reconsiderat pentru justificarea unei astfel de terapii.

Scanned with OKEN Scanner

E. **Terapia de „inhibiţie de metaboliţi".** Aceasta stă la baza indicaţiei unei terapii cu doze masive de glucoză, intravenos, asociată cu insulină, aplicîndu-se în aceste cazuri observaţia experimentală a „efectului de glucoză", constînd în inhibarea porfirinogenezei prin metaboliţi ai glucozei (A. P. Tschudy şi colab., 143; F. Welland, 142; G. Marver, 421). Goldberg (393) recomandă ca preferabilă injectarea intravenoasă de levuloză. Acest tratament ar mai avea efect şi de aport caloric, ca şi de protecţie hepatică în cazurile de porfirie acută.

F. **Terapia cu antibarbiturice.** Efectul declanşator toxic al barbituricelor pentru atacul de porfirie acută intermitentă şi cutanată a sugerat încercarea terapeutică cu antagonişti barbiturici de tip Eukraton, Megimide (Göggel, 406), cu raportarea unor succese, de „cupare" a atacului. Pentru a trage o concluzie desigur că experienţa clinică este încă insuficientă.

G. **Splenectomia.** Indicată numai în maladia Günther, ca o încercare de remediere sau atenuare a sindromului hemolitic. Evoluţia bolii după splenectomie s-a soldat uneori cu succese (Aldrich, 199) nu numai datorită suprimării hemolizei, ci şi prin ameliorarea sintezei porfirinei. Constatarea că splenectomia este urmată de o netă îmbunătăţire a stării bolnavului, însoţită de scăderea concentraţiei uroporfirinei şi a coproporfirinei în eritrocite, măduvă şi urină, sugerează faptul că hemoliza accentuată din aceste cazuri favorizează o formare şi secreţie excesive de porfirine.

Scăderea intensităţii fotosensibilităţii a fost pusă de unii autori tocmai pe seama formării mai moderate a uroporfirinei, deşi după alte păreri explicaţia nu pare total satisfăcătoare şi se admite că ar putea interveni şi alte cauze (Wintrobe, 190).

Splenectomia nu a adus rezultatele scontate într-un caz urmărit de Gray şi Neuberger (407).

H. **Terapia cu antimalarice de sinteză.** Plecînd de la observaţia că antimalaricele de sinteză diminuă fotosensibilitatea tegumentelor, unii autori englezi au încercat să administreze şi în porfirii cu sindrom cutanat aceste droguri (London, 422; Sweeney, 423; Baron şi Buquet, 424). Deşi rezultatele păreau favorabile la început, utilizarea pe

Scanned with OKEN Scanner

scară mai largă a metodei a pus în evidență, pe lîngă efectele secundare viscerale (leziuni oculare, digestive, polinevrite care se pot suma cu manifestările bolii de fond), riscul de provocare a unui puseu acut sau de agravare a bolii, fapte care au obligat la înscrierea și a acestor droguri pe lista deschisă a substanțelor porfininogenetice (Cripps și Curtis, 425; Davis și Ploeg, 426; Marsden, 427; S. Teodorescu și colab., 428). Puțini autori mai recurg azi la aceste medicamente, ele păstrînd interesul istoric al unei încercări nereușite.

3. Tratamente simptomatice

Eșecul frecvent al tratamentelor „presupuse" etiopatogenice, ca și caracterul spontan remisiv al maladiei au făcut ca tratamentele simptomatice să capete totuși o importanță deosebită, măcar sub aspectul ușurării suferinței bolnavului în atac și, mai ales, pentru suplearea funcției respiratorii pe perioada insuficienței respiratorii acute în porfiria acută intermitentă. Acest capitol mai are, poate, importanță prin aceea că medicamentele cele mai active pentru suprimarea unui simptom al bolnavului sînt adesea și toxicele declanșatoare ale porfirinogenezei patologice, putînd determina adevărate dezastre iatrogenice.

A. *Durerea* din cadrul sindromului abdominal sau neurologic va fi tratată cu :

a) Opiacee — morfină, Dilauden — adesea puțin eficace și cu risc de deprimare a centrului respirator, pe lîngă faptul că poate accentua constipația și vărsăturile (M. Goulon, 303).

b) Cloralhidrat — 1—3 g/zi, cu bune rezultate pentru Dobin și Hines (408).

c) Paraldehidă — 2—4 g.

d) Valeriană — tinctură (15—60 de picături) sau extract.

e) Dolantin, Mialgin — cu atenție ; unii autori descriu accidente hiperporfirinogenetice (Filippini, 304), pe cînd alții (C. Zeană, 233) îl recomandă în cazul durerilor violente cu bune efecte și fără riscuri.

f) Resenpin — 0,5 mg oral sau i.m. (Filippini, 304), mai ales în cazurile cu hipertensiune arterială și tahicardie.

Scanned with OKEN Scanner

g) Salicilatul de sodiu — cîteva grame pe zi.

h) Novocainã 0,5—1% i.v., lent, cu bune rezultate pentru Grubschmidt (409).

i) Blocaj splanhnic cu novocainã.

j) Atropina în injecţii repetate, dovedită însă fără efect apreciabil (Lüdin, 197) asupra durerilor prin spasm şi avînd şi dezavantajul tahicardizării, agravînd astfel unul dintre simptomele frecvente ale bolii.

k) Clorpromazina — aplicată de şcoala lui Watson (414), Melby (411), Monaco (482), Waldenström, Petrie (412), Turchetti (413), Lüdin (197), Goulon (303), Zeană (233), Dean (223); întruneşte actualmente aprecierea ca fiind cea mai indicată medicaţie în sedarea durerii, avînd şi avantajul efectului neurolitic. Unii autori (Marc St. Hilaire, 307) îi atribuie şi un efect indirect favorabil asupra metabolismului porfirinelor.

Se utilizează în doze de 25 mg de 3—6 ori/zi, cu efecte de sedare uneori rapidă a durerilor abdominale, fără influenţarea netă a constipaţiei, cu liniştirea vărsăturilor. Simptomatologia psihică este şi ea favorabil influenţată; cea neuropatică rămîne nemodificată (riscul de insuficienţă respiratorie acută persistă). Deşi autorii care au utilizat preparatul nu menţionează efecte secundare neplăcute sau accidente, Goulon (303) atrage atenţia asupra discernămîntului de aplicare în cazurile cu hipotensiune şi tahicardie marcată.

Broomfield (410) preferă asocierea clorpromazină + cloralhidrat, fiind frapat de atenuarea rapidă a durerilor musculare prin această terapie combinată.

Din literatura mondială şi românească reiese că actualmente clorpromazina reprezintă medicamentul major simptomatic al porfiriei acute intermitente, mai ales în exprimarea ei sindromatică abdominală şi psihiatrică.

B. *Constipaţia* — simptom foarte supărător — se indică a fi remediată cu prostigmină — 1-2 fiole/zi — şi/sau lavaje intestinale.

C. *Tahicardia* — simptom major şi indicativ prognostic —, asociată adesea cu *hipertensiune arterială*, reprezintă rezultatul unei hipersimpaticotonii remediate în parte, alteori inconstant prin:

Scanned with OKEN Scanner

— substanțe beta-blocante, uneori și alfa-blocante (Hopmann, 415) ;

— Hydergine — 1-2 fiole/zi ;

— Ismelin — 50 mg/zi (Wahlberg — citat de Goulon, 303) ;

— substanțe blocante ganglionare utilizate de Lüdin (197), Durst și Krembs (416), uneori cu rezultate favorabile de moment.

Experiența personală și aspectul particular al atacului porfirinic la fiecare caz vor aduce decizia terapeutului pentru utilizarea acestor droguri.

D. *Convulsiile* reprezintă o situație dramatică în terapia atacului porfirinic (Goulon, 286). Într-adevăr, medicamentele „majore" ca barbituricele și hidantoinele, nu se pot aplica. Ne rămîn la dispoziție medicamentele „minore" — cum ar fi clorpromazina, bromurile și cloralul — în încercarea de a liniști bolnavul. Convulsiile impun un tratament cît mai rapid, deoarece pot precipita apariția insuficienței respiratorii acute sau a insuficienței circulatorii (Goulon, 303). Unii autori preconizează și protezarea respiratorie pentru eludarea deprimării centrului respirator prin drogurile anticonvulsivante.

E. *Insuficiența respiratorie acută* — accidentul letal al porfiriei acute intermitente — beneficiază de un tratament mult mai eficace în centrele de reanimare modernă (Gerbaut, 278 ; Mollaret, 285 ; Bonduelle, 272). Supravegherea permanentă a bolnavului va decela din timp deprimarea și anarhizarea mișcărilor respiratorii, cu cianoză și scăderea capacității vitale (critică la aproximativ 30%), pentru ca bolnavul să poată fi transferat în timp util în vederea protezării respiratorii pe cale endotraheală și cu ajutorul aparatului de tip Engström, sub supraveghere competentă permanentă (Goulon, 303).

Goulon atrage atenția asupra gravității extreme a stării acestor bolnavi tetraplegici care reacționează inconstant favorabil, chiar la asistarea cea mai competentă, deoarece intervin de regulă și

F. *Tulburările circulatorii* secundare insuficienței respiratorii pot fi remediate, dar cele mai grave sînt primitive, de origine neurologică, rezistente, areactive la toate

Scanned with OKEN Scanner

metodele de resuscitare centrală și periferică și care au constituit cauza majoră a exitusurilor în lotul bolnavilor tratați de Goulon (303).

J. Dean (223) preconizează o digitalizare moderată, chiar din primele ore ale atacului de porfirie acută.

G. *Tulburările electrolitice* descrise de mulți autori (Hellman, 253; Nilsen și Thorn, 254; Moore, 420), pot reprezenta în unele cazuri tulburarea majoră în condiția bolnavului, impunînd remedierea lor urgentă. Cel mai frecvent se observă : hiponatriemie, hipocalcemie, hipomagneziemie, uneori și hipocloremie, deci hipoelectrolitemie într-o formulă ce favorizează sau potențează crize de tetanie și/sau tulburări neuropsihice prin edem cerebral. Vărsăturile pot agrava, desigur, acest dezechilibru electrolitic.

Ludwig și Goldberg (418, 255) pe 8 cazuri, Gajdos pe un caz, Perlroth (417) pe un caz observă concomitent cu hiponatriemia și hipernatriurie — aspect de tip sindrom Schwartz-Bartter —, cu implicațiile patogenice de tip neurohormonal, prin tulburări ale secreției de hormon antidiuretic.

Goulon (303) nu observă eliminarea crescută de sodiu în urină și atribuie acest sindrom hiponatriemic mai degrabă unei lipse de sodiu.

Tratamentul cu perfuzie de corectare conținînd NaCl, calciu, magneziu va fi instituit de urgență. În cazurile de sindrom tip Schwartz-Bartter se impune și restrîngerea de lichide.

Supravegherea atentă a acestor bolnavi va evita orice tendință la deshidratare și va remedia riscurile de acidoză.

Bolnavii porfirinici, ajunși clinic într-o stare atît de gravă, sînt desigur de competența exclusivă a serviciilor de reanimare, experimentate și dotate satisfăcător (Goulon; J. Dean ; C. Zeană).

H. În fine, antibioterapia cu antibiotice cu spectru larg este recomandată de mulți autori pentru a preveni sau trata *infecțiile intercurente*, mai ales pulmonare, la bolnavii cu o condiție biologică de apărare atît de precară.

Scanned with OKEN Scanner

4. Îngrijiri auxiliare. Reeducare funcţională. Tratamentul sechelelor. Tratamentul afecţiunilor asociate

În tratamentul porfirinicilor, mai ales în cursul atacului de porfirie acută, toţi autorii (Waldenström ; Goulon, 303 ; Garcin, 235 ; Dean, 223 ; Filippini, 304 ; C. Zeană, 233 ; Vannotti, 189), insistă ca, pe lîngă indicaţiile medicamentoase, să nu se uite niciodată că bolnavul este într-o situaţie de risc permanent de insuficienţă respiratorie acută, de infecţii secundare, de tulburări trofice. Nu trebuie neglijat faptul că bolnavul acut este într-o condiţie de reactivitate biologică foarte precară şi nu trebuie pierdut din vedere că orice porfirinic este un psihopat actual sau potenţial, pe al cărui compontament nu putem conta, în sensul executării prescripţiilor medicale. Din aceste motive, autori cu experienţă în aceste probleme insistă asupra faptului că una dintre condiţiile succesului este colaborarea cea mai strînsă între medic, soră şi pacient, cu convergenţa eforturilor de îngrijire a bolnavului în sensul cel mai larg. Se insistă apoi asupra instructajului complex al personalului mediu ajutător, care trebuie să cunoască boala şi să recunoască semnele de agravare, după cum se mai menţionează întotdeauna ca spitalul respectiv să aibă permanent la dispoziţie un mijloc de transport rapid pentru a putea transfera de urgenţă bolnavul într-un serviciu de reanimare complexă corespunzător dotat.

A. **Recomandări în timpul atacului de porfirie acută intermitentă**

— Bolnavul va fi izolat într-o cameră mai întunecoasă, în repaus absolut, ferit de orice zgomot.

— Va fi culcat de preferinţă pe o saltea de tip „*alternating*", pentru a-l proteja împotriva leziunilor trofice de decubit.

— În timpul atacului de porfirie acută intermitentă, existînd riscul flebotrombozelor, se recomandă urmărirea zilnică a coagulării sanguine, iar în scop preventiv, mobilizarea bolnavului de cel puţin 2 ori pe zi (chiar mobilizare pasivă, dacă pacientul este un neuropat tetraplegic)

Scanned with OKEN Scanner

și masaj ușor al membrelor inferioare, tot de 2 ori pe zi (Goulon, 303).

Terapia anticoagulantă, aplicată atunci cînd se impune, pare lipsită de nocivitate. Pentru alți autori însă, substanțele din această grupă ar avea uneori efecte porfirinogenetice.

— Grijă specială pentru dietă: se va administra un regim alimentar de cinca 3 000 calorii pe zi, pentru a suplea hipercatabolismul net al bolnavilor, în scopul de a frîna evoluția rapidă către amiotrofii (Th. Alajouanine). Cît privește compoziția regimului, se insistă asupra conținutului abundent în glucide și proteine, ai căror metaboliți în exces ar avea un efect de scădere a porfirinogenezei (J. Waldenström, 140 ; Rose, 141 ; Tschudy, 143). Alți cercetători (Welland, 404) observă creșterea eliminărilor de porfirine după un regim bogat în lipide și recomandă o alimentație de acest gen.

Recomandările dietetice din trecut, după care un aport crescut de proteine animale și vegetale se proscria în intenția de a nu mări porfirinogeneza prin aport alimentar (pe seama mioglobinei și clorofilei), s-au dovedit nefundamentate, deoarece materialele de tip porfirinic aduse prin alimente nu participă la geneza acestor pigmenți sanguini.

— Supravegherea permanentă și competentă a oricărui bolnav în atac de porfirie acută intermitentă se impune, deoarece riscul unei paralizii bulbare rămîne mereu actual, chiar dacă pacientul nu prezintă decît pareze ușoare. Urmărirea pulsului, respirației și deglutiției (Garcin, 235) va fi permanentă, pentru a decela cele mai mici abateri ce ar putea precede — adesea la scurt interval — instalarea insuficienței respiratorii acute.

B. **Recomandări în perioada postatacului de porfirie acută intermitentă.** Starea bolnavului care a trecut prin perioada dramatică a atacului de porfirie acută intermitentă necesită de asemenea o serie de îngrijiri medicale auxiliare în răstimpul imediat postatac și adesea chiar foarte multă vreme după acesta.

Măsurile terapeutice se adresează în special tulburărilor neuropatice — pareze și hipoatrofii musculare — și sindroamelor psihice reziduale.

— Reeducarea motorie competentă și perseverentă se recomandă a se începe chiar din faza finală a atacului (Goulon, 303 ; Bonduelle, 279). Se asociază de regulă :

— Fizioterapie complexă în scopul ameliorării circulației și troficității locale.

Deoarece leziunile hipotrofice musculare sînt adesea importante și persistente, se recomandă asocierea periodică de :

— Miotrofice, ca de exemplu glicocol și vitamina E.

— Dispensarizarea acestor bolnavi se impune de la sine, deoarece tratamentul tulburărilor reziduale neuropatice poate dura 1—2 ani, timp în care porfirinicul are nevoie de asistență permanentă și polivalentă.

C. **Tratamentul sechelelor.** Vizează încercarea de corectare a leziunilor irevensibile secundare manifestărilor cutanate, neuropatice și psihice. În acest scop se vor folosi:

— Metode de protezare în sechelele neurologice.

— Grefe, chirurgie reparatorie pentru unele sechele grave osteotegumentare, amputații, în formele cutanate, mai ales eritropoietice.

— Electroterapie convulsivă și o gamă de medicamente din arsenalul farmacologiei psihotrope moderne — cu condiția dovedirii sigure că nu posedă efecte porfirinogenetice — în marile sindroame psihice sechelare, persistînd multă vreme după atacul de porfirie acută (Dean, 223 ; Goulon, 303).

Tot în cadrul terapiei manifestărilor psihice este de menționat necesitatea ca bolnavii porfirinici, prezentînd „nevroze“ (Matiar Vahar, 236) complexe, agravate de trauma „atacului“, să fie supuși unui tratament prelungit cu sedative, anxiolitice blînde, pe un fond de psihoterapie permanentă, făcută de un psihiatru avizat asupra proteimorfismului sindroamelor psihice porfirinice, cît și asupra particularităților clinice și biochimice ale acestor maladii.

5. Tratamentul local

Tratamentul local se asociază, totdeauna, terapiei generale în formele de boală cu fotosensibilizare, știut fiind că leziunile tegumentare reprezintă numai o manifestare

a bolii, pentru care acţiunea luminii, a traumatismelor şi ulterior a infecţiilor secundare are un rol hotărîtor în declanşarea şi evoluţia lor.

Se recomandă deci :

— Evitarea expunerii la lumina solară, prin îmbrăcăminte, mănuşi adecvate etc.

— Protejarea antiactinică a tegumentelor expuse, prin pomezi, creme, paste, pelicule, emulsii cu rol de ecran, care conţin diverse substanţe ca :

— PAS sodic 5%
— Acid paraaminobenzoic 15%
— Bromhidrat de chinină 5%
— Acid tanic 5%
— Antipirină 5%
— Salol 5%

Dintre acestea cele mai active ca efect fotoprotector sînt: acidul paraaminobenzoic şi PAS sodic (S. Longhin şi colab., 429, 430, 431).

În ultima vreme, Fusaro şi Runge (432) au recomandat:

— Lawsona.

— Dihidroxiacetona.

demonstrînd că aceste substanţe, în contact cu straturile superficiale ale tegumentelor, formează un complex capabil să filtreze fasciculele de lumină cu lungimi de undă fotosensibilizante.

— Evitarea oricărui traumatism, chiar cu totul lipsit de importanţă, în aparenţă.

— Combaterea epidermofragilităţii cu pomezi de hidrocrotizon 2%, raportîndu-se adesea rezultate bune, dar mai greu de interpretat ca efect terapeutic direct (Gh. Gheorghiu, 277).

— Combaterea infecţiei secundare prin pomezi cu antibiotice.

Deşi tratamentul local grupează deja o serie întreagă de medicamente, esenţial rămîne tratamentul condiţiei biochimice patologice de fond, responsabilă de fenomenul de fotosensibilizare, cu toate consecinţele pentru tegumente. Leziunile cutanate urmează spontan şi în paralel evoluţia alterării metabolice porfirinice de bază.

Scanned with OKEN Scanner

În încercarea de a modifica fenomenul de fotosensibilizare ca astfel să se amelioreze riscul și gravitatea leziunilor cutanate, s-a experimentat, cum s-a menționat mai înainte, și tratamentul cu antimalarice de sinteză.

6. Tratamentul afecțiunilor asociate

În diversele forme de porfirii, atenția terapeutului nu trebuie să se abată nici de la considerarea afecțiunilor asociate care pot agrava evoluția maladiei de fond. Literatura insistă în special asupra tratamentului antiluetic (Gh. Gheorghiu, — 277 —, pe lotul de bolnavi cu porfirie cutanată, observă în 63% din cazuri prezența infecției luetice), uneori greu de realizat, din cauza efectelor porfirinogenetice ale unora dintre medicamentele antiluetice.

O atenție specială mai necesită leziunile hepatice, diabetul, afecțiunile vasculare, hemopatiile, maladiile de sistem. Denutriția, sub toate formele, ca și alcoolismul cronic vor fi de asemenea corectate cît mai rapid și mai eficace, recunoscut fiind rolul acestor condiții în favorizarea și declanșarea atacurilor de porfirie.

7. Tratamentul adecvat fiecărei forme de boală

Măsurile terapeutice, trecute pe scurt în revistă în capitolele precedente, au fost seriate după conceptul scopului terapeutic urmărit. Formele clinice ale diverselor maladii porfirice, prin concomitența mai multor sindroame caracteristice acestor boli, fac necesară o grupare individualizată pentru fiecare categorie de porfirie în parte, măsurile terapeutice trebuind să fie convergente, în scopul de a obține un rezultat benefic cît mai complex, mai persistent și mai rapid pentru fiecare caz în parte. Putem desprinde astfel mai multe indicații orientative majore, lăsînd însă experienței și competenței fiecărui terapeut discernerea în amănunt a mijloacelor terapeutice de utilizat, a posologiei și asocierii drogurilor, în funcție de evoluția maladiei la fiecare bolnav în parte.

Scanned with OKEN Scanner

1. *În maladia Günther :*

a) Indicație relativă a splenectomiei.

b) Toate măsurile de profilaxie și tratament al leziunilor cutanate produse de fotosensibilizare.

c) AMP, ATP, de încercat vitaminoterapie și celelalte mijloace terapeutice de la capitolul „Tratamente etiopatogenice".

2. În celelalte forme de porfirie eritropoietică (protoporfirie, coproporfirie, protoporfirie lentă), se recomandă :

a) Tratament local sub aspectele sale curativ și profilactic.

b) Vitaminoterapie.

c) Substanțe de tip AMP, ATP.

3. În porfiria acută intermitentă :

a) În cursul perioadei de atac, se recomandă tratamentele menționate la capitolul „Tratamente simptomatice", asociate cu drogurile menționate la „Tratamente etiopatogenice" — în special AMP, vitamina B_6 și, după unii autori, substanțe chelatoare ca EDTA și chiar Desferal.

b) În cursul perioadelor de remisiune :

— Toate măsurile enunțate la capitolul „Măsuri terapeutice profilactice".

— Medicamente din grupul drogurilor cu acțiune etiopatogenică, în special recomandate fiind AMP, ATP și chelatoarele (EDTA și Desferal).

4. Pentru porphyria cutanea tarda tratamentul este mai complex, necesitînd :

a) Tratamentul local.

b) Medicația hepatotropă.

c) Tratament etiopatogenic, în special cu AMP, EDTA, Desferal și/sau emisiuni sanguine repetate.

d) Măsurile terapeutice menționate la tratamentul profilactic.

e) Tratamentul maladiilor asociate.

5. În porphyria variegata sînt indicate, desigur, asocieri, după caz, ale măsurilor terapeutice enunțate ca indicate în forma cutanea tanda cu cele din forma de porfirie acută intermitentă.

Scanned with OKEN Scanner

6. În porfiria descrisă în literatură ca porfiria turcă, accentul se va pune pe suprimarea toxicului (maladia este mai corect încadrabilă în grupul porfiriilor simptomatice) şi pe măsurile terapeutice cu efect favorabil în special hepatotrop, asociate cu unele dintre medicamentele menţionate la capitolele „Tratamente etiopatogenice" (AMP, chelatoare şi „Tratamente simptomatice"). Desigur se vor utiliza mijloacele înscrise la tratamentul local.

Ca şi pentru porfiriile frecvent observate la negrii Bantu, se insistă asupra importanţei factorilor carenţiali, în special proteici şi vitaminici, care reprezintă adesea terenul pe care se dezvoltă aceste două forme de boală.

Unii autori, utilizînd numai o terapie de realimentare hipercalorică şi echilibrată proteic şi vitaminic, reuşesc să obţină ameliorări semnificative în aceste două maladii.

8. Tratamentul porfirinuriilor (porfirii secundare)

Sindromul porfirinuric determinat de o serie întreagă de toxice (în special plumbul) sau de diverse maladii reprezintă numai o manifestare de tulburare metabolică secundară, şi nu o entitate nosologică de sine stătătoare. Se înţelege deci că tratamentul se va orienta, în primul rînd, în sensul eliminării factorului etiologic porfirinogen.

În intoxicaţiile cu metale grele, chelatoarele şi în special EDTA îşi găsesc o indicaţie de prim-ordin, la care se pot asocia medicamente hepatotrope, vitaminoterapie, unele medicamente cu efect etiopatogenic (în special AMP).

Pentru afecţiunile medicale în sens larg care se pot însoţi de porfirinurie, tratamentul, bineînţeles, va fi orientat de la caz la caz în funcţie de etiopatogenie.

Bilanţul general al succeselor terapeutice în porfirii pare la o primă privire strălucit, mortalitatea prin această maladie scăzînd la jumătate. Acest fapt se datoreşte, în primul rînd, progreselor impresionante ale tehnicilor de reanimare şi protezare respiratorie. Îşi mai aduc contri-

Scanned with OKEN Scanner

buția la acest bilanț favorabil depistarea bolnavilor și tratamentul profilactic, ca și antibioticele.

În sens farmacodinamic strict, bazat pe o cunoaștere exactă a fiziopatologiei specifice porfiriilor, trebuie să recunoaștem că progresele sînt mediocre, inconstante și parțiale, realizîndu-se mai degrabă o complexare marcată a listei drogurilor nocive în sens porfirinogenetic decît o terapie de fond. S-ar putea afirma, cu spirit critic ascuțit, că din punct de vedere etiopatogenic s-au realizat progrese mai ales în terapia privitoare la „ceea ce nu trebuie făcut", decît în aceea care indică „ce trebuie făcut" în mod eficient pentru vindecarea bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. SORU EUGENIA — Biochimie medicală, vol. 1, Ed. medicală, Bucureşti, 1959.
2. MANTA I. — Biochimie medicală, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1963.
3. GRINSTEIN M., SCHWARTZ S., WATSON C. — *J. biol. Chem.*, 157, 323, 1945.
4. WATSON J. C. — *Advanc intern. Med.*, 6, 235, 1954.
5. SACHS P. — *Klin. Wsch.*, 10, 1 123, 1931.
6. WESTALI R. G. — *Nature (Lond.)*, 170, 614, 1953.
7. RIMINGTON C., COOKSON C. H. — *Nature (Lond.)*, 171, 875, 1953.
8. PROSAD N. S. K., RAPER R. — *Nature (Lond.)*, 175, 629, 1955.
9. CHANDLER F. G., HARRISON G. A., RIMINGTON C. — *Brit. med. J.*, 1 173, 1939.
10. TOWNSEND J. D. — *Ann. intern. Med.*, 60, 306, 1954.
11. FINE M. H., KAPLAN J. A. — *J. Amer. med. Ass.*, 197, 584, 1966.
12. MAHOOD W. H., KILLOUGH H. J. — *Ann. intern. med.*, 64, 259, 1966.
13. FILIPPINI L., SIEGENTHALER W. — *Dtsch. med. Wschr.*, 92, 718, 1967.
14. SCHWARTZ S., KEPRIOS M., SCHMID R. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, (N. Y.), 79, 463, 1952.
15. WATSON J. C., BOSSENMAIER I., CARDINAL R. — *J. Amer. med. Ass.*, 175, 1 087, 1961.
16. HELL MAYER L. — *Dtsch, med. Wschr.*, 85, 1915, 1960.
17. HUBER F. B. — *Schweiz. med. Wschr.*, 96, 818, 1966.
18. DOSS M. — *Dtsch. med. Wschr.*, 46, 2 223, 1968.
19. SHEMIN D., RITTENBERG D. — *J. biol. Chem.*, 159, 67, 1945.
20. SHEMIN D., RITTENBERG D. — *J. biol. Chem.*, 166, 621, 1946.

Scanned with OKEN Scanner

21. SHEMIN D., RITTENBERG D. — *J. biol. Chem.*, 166, 627, 1946.
22. SHEMIN D., WITTENBERG J. — *J. biol. Chem.*, 192, 315, 1951.
23. SHEMIN D., KUMIN S. — *J. Biol. Chem.*, 198, 827, 1952.
24. SHEMIN D. — Ciba Found. Sympos of Porph., Ed. Churchill, Londra, 1955, p. 4—26.
25. MUIR H. M., NEUBERGER A. — *Biochem. J.*, 47, 97, 1950.
26. KARLSSON J. L., BARKER H. A. — *J. biol. Chem.*, 177, 597, 1949.
27. WINNIK T. MORING-CLAESS, GREENBERG D. M. — *J. biol. Chem.*, 175, 125, 1948.
28. SCHEMIN D., RUSSEL C. S., ABRAMSKY T. — *J. biol. Chem.*, 215, 613, 1955.
29. LASCELLES J. — *Biochem. J.*, 66, 65, 1957.
30. GRANICK S. — *J. biol. chem.*, 232, 1 101, 1958.
31. LABBE F. — *Lancet*, 7 504, 1 361, 1967.
32. LAVER W. G., NEUBERGER A., UNDENFRIEND S. — *Biochem. J.*, 70, 4, 1958.
33. GIBSON K. D., LAVER W. G., NEUBERGER A. — *Biochem.* 70, 7, 1958.
34. GAYDOS A. — Medicine et Biochimie, Ed. Masson, Paris, 1967, p. 134.
35. WELIKY I., SHEMIN D. — *Fed. Proc.*, 16, 268, 1957.
36. URATA G., GRANICK S. — *J. biol. Chem.*, 238, 811, 1963.
37. GRANICK S., MAUZERALL D. — *J. biol. Chem.*, 232, 1 119, 1958.
38. SCHULMAN I. P., RICHERT D. A. — *J. biol. Chem.*, 226, 181, 1957.
39. VIGNEAUD V., KUCKINSKAS E. J., HORVATH A. — *Arch. Biochem.*, 69, 130, 1957.
40. KIKUCKI G., KUMAR A., TALMAGE P., SHEMIN D. — *J. biol. Chem.*, 233, 1 214, 1958.
41. BROWN E. G. — *Biochem. J.*, 70, 313, 1958.
42. HOFFMANN — The Biochemistry of Clinical Med., Chicago, 1959, p. 412.
43. KIKUCHI G., SHEMIN D., BACHMAN B. — *Biochim. biophys Acta (Amst.)*, 28, 219, 1958.
44. GIBSON K. D., NEUBERGER A., TAIT G. D. — *Biochem. J.*, 83, 539, 1962.
45. KOWALSKI E., DANCEWICZ A. M., SZOT Z., LIPINSKI B., ROSSIER O. — *Acta biochim. pol.*, 6, 257, 1959.
46. GRANICK S., URATA G. — *J. biol. Chem.*, 238, 821, 1963.
47. MARVER H. S., COLLINS A., TSCHUDY D. P., RECHIGL Jr. — *J. biol. Chem.*, 141, 4 323, 1966.
48. GRANICK S. — *J. biol. chem.*, 241, 1 359, 1966.
49. RIMINGTON C. — *Acta med. Scand.*, 445, 11, 1966.
50. DRESEL E. I. B., FALK I. E. — *Nature (Lond.)*, 172, 1 185, 1953.
51. DRESEL E. I. B., FALK I. E. — *Biochem. J.*, 63, 80, 1956.
52. GRANICK S. — *Science*, 120, 1 105, 1954.

Scanned with OKEN Scanner

53. GIBSON K. D., NEUBERGER A., SCOTT J. J. — *Biochem. J.*, 61, 618, 1955.
54. SCHMID R., SHEMIN D. — *J. Amer. chem. Soc.*, 66, 506, 1955.
55. BOGORAD L. — *Science*, 121, 878, 1955.
56. GAJDOS A., GAJDOS-TOROK — *Rev. franç. Étud. clin. biol.*, 1, 966, 1956.
57. KENCH I. E. — *Nature (Lond.)*, 173, 214, 1954.
58. WILSON M. L., JODICE A. A., SCHULMAN M. P., RICHERT D. A. — *Fed. Proc.*, 18, 352, 1958.
59. JODICE A. A., RICHERT D. W., SCHULMAN M. P. — *Fed. Proc.*, 17, 248, 1958.
60. ANDERSON R. L., TOVE S. B. — *Nature (Lond.)*, 182, 315, 1958.
61. BOGORAD L., GRANICK S. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 39, 1 176, 1953.
62. FALK J. E., DRESEL E. I. B., RIMINGTON C. — *Nature (Lond.)*, 172, 292, 1953.
NEVE R. A., LABBE R., ALDRICH R. A. — *J. Amer. chem. Soc.*, 78, 691, 1956.
OGORAD L. — *J. biol. Chem.*, 233, 510, 1958.
ARES D., HEATH H. — *Biochem. J.*, 73, 679, 1959.
LK J. E., DRESEL E. I. B. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 39, 458, 1960.
URATA G., KIMURA H. — *J. Biochem. (Tokyo)*, 47, 150, 1960.
MAUZERALL D., GRANICK S. — *J. biol. Chem.*, 232, 1 141, 1958.
69. HOARE S. D., HEATH H. — *Nature (Lond.)*, 181, 1 592, 1958.
70. BOGORAD L. — *J. biol. Chem.*, 233, 516, 1958.
71. BOIJ H. L., RIMINGTON C. — *Biochem. J.*, 66, 4, 1952.
72. SHEMIN D., ABRAMSKY T., RUSSEL C. S. — *J. Amer. chem. Soc.*, 76, 1 204, 1954.
73. DRESEL E. I. D., FALK I. E. — *Biochem. J.*, 63, 388, 1956.
74. SANO S., GRANICK S. — *J. biol. Chem.*, 236, 1 173, 1961.
75. TSHUDY D. —. *J. Amer. med. Ass.*, 191, 718, 1965.
76. GRANICK S. — *Fed. Proc.*, 13, 219, 1954.
77. GAJDOS A., GAJDOS TÖRÖK — *Sang*, 30, 445, 1959.
78. PORRA R. J., FALK I. E. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 5, 179, 1961.
79. FALK I. E., PORRA R. I., BROWN A., MOSS F., LARMINIE H. E. — *Nature (Lond.)*, 184, 1959.
80. SHEMIN D., KIKUCHI G., ABRAMSKI T. — Les maladies du metabolisme des porphyrines, *Press. Univ. Paris*, p. 173, 1962.
81. LASCELLES J. — *J. gen. Microbiol.*, 23, 487, 1960.
82. GIBSON K. D., MATTEW M., NEUBERGER A., TAIT G. H. — *Nature (Lond.)*, 192, 204, 1961.
83. KARIBAN D., LONDON I. M. — *Biochim. Biophys Acta (Amst.)*, 18, 243, 1965.
84. GRANICK S. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 123, 188, 1965.

Scanned with OKEN Scanner

85. GRANICK S. — *J. biol. Chem.*, 241, 1 359, 1966.
86. LABBE F. R., KURUMADA T., ONISAVA I. — *Biochim. biophys Acta (Amst.)*, 111, 403, 1965.
87. SINGER T. P., HAUBER E. B. — *Fed. Proc.*, 24, 297, 1965.
88. KURUMADA T., LABBE R. — *Biochim. byophys Acta (Amst.)*, 111, 558, 1965.
89. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. — *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 857, 1963.
90. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. — *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 47, 343, 1965.
91. GAJDOS A. — *Presse méd.*, 75, 2 103, 1967.
92. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M., PALMA-CARLOS A., PALMA-CARLOS M. L. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 160, 953, 1966.
93. BINGOLD K., STRICH W., CRAMER H. — *Z. Krebsforsch.*, 57, 653, 1951.
94. FIGGE F. H. J., WICHTERMAN R. — *Science*, 122, 468, 1955.
95. RASSMUSEN T., WARD G. E., FIGGE F. H. J. — *Cancer (Philad.)*, 8, 70, 1955.
96. KENNEDY G. Y. — *Ann. Rev. Biochem.*, 26, 578, 1957.
97. RASETI L., RUBINO F. G., PETTINATI L., DRAGO W. G. — *Minerva méd.*, 57, 46, 1966.
98. JARRETT A., RIMINGTON C., WILLOUGHBLY A. D. — *Lancet*, 1, 125, 1956.
99. BERLINER N., SCOTT J. J. — *Biochem. J.*, 64, 80, 1956.
100. MAGNUS I. A., PORTER A. D., RIMINGTON C. — *Lancet*, I, 912, 1959.
101. MAGNUS I., JARRETT A., PRANKERAD T., RIMINGTON C. — *Lancet*, II, 448, 1961.
102. WELLS G. C., RIMINGTON C. — *Brit. J. Derm.*, 65, 337, 1953.
103. BURNETT W. J., PATHAK A. M. — *New. Eng. J. Med.*, 268, 1 203, 1963.
104. ALLISON A. C., MAGNUS A. I., YOUNG M. R. — *Nature (Lond.)*, 209, 874, 1966.
105. SLATER T. F., RILEY P. A. — *Nature (Lond.)*, 209, 151, 1966.
106. MAGNUS A. I. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 61, 196, 1968.
107. NAKAJIMA H., TAKEMURA T., NAKAJIMA O., YAMAOKA K. — *J. biol. Chem.*, 238, 3 784, 1963.
108. SUMMER I. B., HOWELL S. F. — *Enzymologia*, 1, 133, 1936.
109. HAEGER B. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 9, 211, 1957.
110. STICH W. — *Klin. Wschr.*, 36, 386, 1958.
111. BERLINER N., NEUBERGER, SCOTT J. J. — *Biochem. J.*, 64, 90, 1956.
112. HAEGER B. — *Lancet*, II, 606, 1958.
113. DEAN G., BARNES H. D. — *S. Afr. med. J.*, 33, 247, 1959.
114. GRANICK S., VAN DEN SCHRIECK — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 88, 270, 1955.

Scanned with OKEN Scanner

115. SCHMID R., SCHWARTZ S. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 81, 685, 1952.
116. NEVE R. A., ALDRICH R. A. — *Pédiatrie*, 15, 533, 1955.
117. ZIEVE L., HILL E., SCHWARTZ S., WATSON C. J. — *J. Lab. clin. Med.*, 41, 663, 1953.
118. BOUCHERAT M. — Thèse Lyon, 1965, p. 16.
119. HEILMAYER L. — Handbuch der inneren medizin, vol. II, Springer, Berlin, 1968.
120. GRANICK S. — *Fed. Proc.*, 22, 410, 1963.
121. PERROT H. — La porphyrie cutanée dite tardive, Ed. Simepèdition, Lyon, 1968.
122. PIMENTA DE MELLO — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 72, 292, 1949.
123. MATTEIS F. (DE), RIMINGTON C. — *Brit. J. Derm.*, 75, 91, 1963.
124. GAJDOS A., GAJDOS TÖRÖK M. — *Nature (Lond.)*, 206, 91, 1963.
125. LOCHHEAD A., DAGG J., GOLDBERG A. — *Brit. J. Derm.*, 79, 96, 1967.
126. RIMINGTON C., MORGAN P. N., NICHOLLSK, EVERALL I. I., DAVIES R. R. — *Lancet*, 318, 1963.
127. GOLDBERG A. — *Biochim. J.*, 59, 37, 1955.
128. SCHMID R., FIGEN J. F., SCHWARTZ S. — *J. biol. Chem.*, 217, 263, 1955.
129. KURUMADA T., LABBE R. F. — *Science*, 151, 3 715, 1966.
130. VAUGHAN C. B., ORTEN J. M. — *Fed. Proc.*, 24, 222, 1965.
131. GOLDBERG A., RIMINGTON C. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 143, 257, 1955.
132. LEHOCZKI T., SOS J., SELMECI L., HALSY M. — *Brain*, 90, 795, 1967.
133. RIMINGTON C., MATTEIS DE FR. — *Lancet*, I, 1 332, 1962.
134. ÇAM C., NIGOGOSYAN G. — *Bull. mém. Soc. Méd., Hôp. Paris*, 90, 1 305, 1960.
135. CETINGIL A., OZEN M. — *Blood*, 16, 1 002, 1960.
136. MATTEIS (DE) F., PRIOR B. E., RIMINGTON C. — *Nature (Lond.)*, 191, 363, 1961.
137. OCKNER R. K., SCHMID R. — *Nature (Lond.)*, 189, 499, 1961.
138. ÇAM C., NIGOGOSYAN G. — *J. Amer. méd. Ass.*, 183, 88, 1963.
139. PEARSON R., MALKINSON F. — *J. invest. Derm.*, 44, 420, 1965.
140. WALDENSTRÖM J., VALQUIST B. — *Acta med scand.*, 117, 1, 1944.
141. ROSE A. J., HELLMAN S. E., TSCHUDY P. — *Metabolism*, 10, 514, 1961.
142. WELLAND F. H., HELLMAN E. S., GADIS E. M., COLLINS A., HUNTER G. W. Jr., TSCHUDY D. P. — *Metabolism*, 13, 232, 1964.
143. TSCHUDY D. P., WELLAND F. H., COLLINS A., HUNTER G. Jr. — *Metabolism*, 13, 396, 1964.

Scanned with OKEN Scanner

144. WATSON J. C., RUNGE W., BOSSENMAIER J. — *Metabolism*, 11, 1 129, 1962.
145. REDECKER A. — *S. Afr. J. Lab. clin. med.*, 9, 302, 1963.
146. WELLAND F. H., HELLMAN E. S., COLLINS A., HUNTER G. Jr., TSCHUDY D. P. — *Metabolism*, 13, 251, 1964.
147. TSCHUDY D. P., PERLROTH M. G., MARVEN H. S., COLLINS A., HUNTER G. Jr., RECHCIG — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 53, 841, 1961.
148. NAKOO K., WADA O., KITAMURA T., UONO K. — *Nature (Lond.)*, 210, 838, 1966.
149. LEVERE R. — *Blood*, 28, 569, 1966.
150. HIRSCH G., BUBBAR G., MARKS G. — *Biocheme. Pharmacol.*, 16, 1 455, 1967.
151. JACOB F., MONOD J. — *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 46, 1 499, 1964.
152. GRANICK S. — *J. Amer. med. Ass.*, 190, 475, 1964.
153. NEUBERGER A. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 61, 191, 1968.
154. BONA C., DUMITRESCU S. M., GHYKA GR. — Genetica umană, (sub red. Șt. Milcu), Ed. științifică, București, 1966, p. 115.
155. NICOLAU CL., SIMON Z. — Biofizica moleculară, Ed. Științifică, București, 1968, p. 146.
156. KARLSON P. — Biochimie (trad.) Ed. medicală, București, 1966, p. 101.
157. TSCHUDY D. P., ROSE J., HELLMAN E., COLLINS A., RECHEIGL M. Jr. — *Metabolism*, 11, 1 287, 1962.
158. NEMETH A. M., RUSSELL C. S., SHEMIN D. — *J. biol. Chem.*, 229, 415, 1957.
159. RICHARDS F. F., SCOTT J. — *J. clin. Sci.*, 20, 387, 1961.
160. TALMAN E. L., LABBE R. F., ALDRICH R. A., SEARS D. — *Arch. Biochem.*, 80, 446, 1959.
161. KOSKELO P. — *Ann. Med. intern. Fenn.*, 45, 24, 1956.
162. BĂLȚĂCEANU G., STĂNESCU M., CUNESCU V. — *Bul. Soc. Terap.* (Buc.), 26.X.1947.
163. SERRATTO M. — *Amer. J. dig. Dis.*, 8, 454, 1963.
164. NESBITT R., SNELL R. M. — *Arch. intern. med.*, 69, 573, 1942.
165. WITH T., PETERSON H. C. A. — *Lancet*, 1 148, 1954.
166. RIMINGTON C. — *Rev. Hémat.*, 12, 591, 1957.
167. BOULIN R., UHRI P., CHEMONEAU — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 63, 211, 1947.
168. POPESCU R. EMIL — Hematologie clinică, Ed. medicală, București, 1966, p. 182.
169. HEILMAYER L. — *Schweiz. med. Wschr.*, 92, 1 285, 1962.
170. ALBAHARY C., RENAULT I., GUILLAUME J., REY A. — *Nouv. Rev. franç. Hémat.*, 7, 177, 1967.
171. SROCZYNSKI J., URBANOWCZ H., STRYNK M. — *Sem. Hôp. Paris*, 44, 2 819, 1968.
172. DOBRINER K., RHODAS C. P. — *J. clin. Invest.*, 17, 105, 1938.

Scanned with OKEN Scanner

173. ROUSSY G., GUÉRIN M., GUÉRIN P. — *Bull. Ass. franç. Cancer*, 30, 29, 1942.
174. Mc ELROY L. W., SALOMON K., FIGGE J., COWGILL R. — *Science*, 94, 467, 1941.
175. BRUGSCH I. T. — *Z. ges. exp. Med.*, 99, 585, 1936.
176. SUTHERLAND D., WATSON C. J. — *J. Lab. clin. Med.*, 37, 22, 1951.
177. GALAMBOS J. T., DOWDA F. W. — *Amer. J. Med.*, 27, 803, 1959.
178. MERTENS E. — *Klin. Wschr.*, 38, 61, 1937.
179. HAEGER-ARONSON B. — *J. clin. Lab. invest., scand.*, 12, 47, 1960.
180. RUBINO G. F., TESO G. A., RASETI L. — *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 30, 253, 1960.
181. URVANOWICZ M., SROCZYNSKI J., PIEKARSKI B. — *Med. Proc.*, 14, 205, 1963.
182. GAULTIER M., GAJDOS A., GAJDOS T., FOURNIER ET., GERVAIS P. — *Path. et. Biol.*, 8, 3, 1960.
183. COSTE F., TIESSIER M., PELOV R. — *Bull. Soc. Méd. Trav. et Hyg.*, 17.VIII.1944.
184. DINISCHIOTU T. G., GEORGESCU M. A., PREDA N., RĂDULESCU ION CRISTIAN — *Med. interna (Buc.)*, 6, 876.
185. KARK R., NEIJLKEJOHN A. — *J. clin. Invest.*, 21, 91, 1942.
186. BJORKMAN S. E. — *Acta med. scand.*, 108, 568, 1941.
187. DUNCAN G. — Bolile metabolismului, Ed. medicală, Bucureşti, 1967.
188. WALDENSTRÖM J. — Die Porphyrien in: Heilmeyer L., Heilmeier A., Handbuch der gesamten Hematologie, vol. III, p. 1, Ed. Urban Schwartzenberg, 1964, Viena.
189. VANNTOTTI A. — Porphynurie und Porphyrinkrankheiten. În: Handbuch der inneren Medizin, vol. VII/2, Springer, Berlin, 1955.
190. WINTROBE M. — Clinical Hematology, ed. a V-a, Ed. Lea Febiger, Philadelphia, 1961.
191. HELGASON E., LATETZKI H. — *Z. gest. inn. med.*, 24, 759, 1965.
192. GÜNTHER H. — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 105, 89, 1912.
193. GÜNTHER H. — Hematoporphyrie. În Schittenhelm's. Die Krankheitere des Blutes und der blutbildenden Organe, Springer, Berlin, 1925.
194. WATSON C. J., RUNGE W., TADDEINI T., BOSSEN-MAIER T., CARDINAL R. — *Proc. nat., Acad. Sci. (Wash.)*, 52, 478, 1964.
195. BORST M., KONIGSDÜRFFER H. — Untersuhungen über Porphyrie, S. Hirzel, Leipzig, 1929.
196. KLOSTERMANN G. F., RITZENFELD — *Arch. klin. exp. Derm.*, 216, 393, 1963.
197. LÜDIN H. — *Schweiz. med. Wschr.*, 93, 847, 1965.
198. SCHMID R., SCHWARTZ S., WATSON O. J. — *Arch. intern. med.*, 93, 167, 1954.

Scanned with OKEN Scanner

199. ALDRICH R. A., HAWKINSON V., CRISSTEIN M., WATSON C. J. — *Blood*, 6, 685, 1951.
200. MONGES A. — *Presse med.*, 71, 2 039, 1963.
201. NEUBERGER A. — *Biochem. J.*, 78, 1, 1961.
202. GHEORGHIU GH., FORSEA D., ATANASIU-COSTINESCU MIHAELA — *Derm.-Uener. (Buc.)*, 14, 79, 1969.
203. KOSENOW W., TREIBS A. — *Z. Kinderheilk*, 73, 82, 1953.
204. PORTER F. S., LOWE B. H. — *Blood*, 22, 521, 1963.
205. KOSENOW W. — *Med. Klin. (Wien)*, 29, 1 099, 1954.
206. GHEORGHIU GH., FORSEA D. — *Derm.-Uener. (Buc.)*, 13, 241, 1968.
207. MAKAO K. şi colab. — *J. lab. clin. Med.*, 70, 923, 1967.
208. HEILMEYER L., CLOTTEN R. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 89, 649, 1964.
209. STICH W., KARL H. Y., SCHMIDT D., RAITH I., HULM D. — *Schweiz. med. Wschr.*, 98, 1 687, 1968.
210. DEAN G., BARNES H. D. — *Brit. med. J.*, 2, 89, 1955.
211. RIMINGTON C., CRIPPS D. J. — *Lancet*, I, 1965, 624.
212. PETERKA E. S., FUSARI E. M., RUNGE W. Y., JAFFÉ M. C., WATSON — *J. Amer. med. Ass.*, 193, 1 036, 1963.
213. REDEKER A. G., BRYAN H. C. — *Lancet*, I, 1 449, 1964.
214. REDEKER A. G., BRONOW R. S. — *Arch. Derm. Syph. (Chic.)*, 89, 104, 1964.
215. HAEGER-ARONSEN B. — *Amer. J. Med.*, 35, 450, 1963.
216. KAPLOWITZ N., JAVITT N., HARBER C. — *New. Engl. J. Med.*, 278, 1 077, 1968.
217. MACKEY L., GARROD N. E. — *Quart J. Med.*, 19, 357, 1926.
218. HARRISON T. R. — Principles of internal Medicine, ed. a IV-a, Mc. Gran-Hill, 1962, New York.
219. WALDENSTRÖM J. — *Amer. J. Med.*, 22, 758, 1957.
220. STANBURY J., WYNGAARDEN J., FREDRICKSON D. — Metabolic Basis of Inherinted Diseases, Mc Graw-Hill, 1960, New York.
221. GROLLMAN A. — The Functional Pathology of Diseases, ed. a II-a. Mc Graw-Hill, Ed. II, 1963, New York.
222. SCHÄCHTER A. — Modalităţi atipice de debut în medicina internă, Ed. medicală, Bucureşti, 1968.
223. DEAN G. — The Porphyrias, Pitman, *Med. Pub. Co.*, 1963.
224. GOLDBERG A., RIMINGTON C. — Diseases of Porphyrin Metabolism, Ch. C. Thomas, Springfield, 1962.
225. SCHIFF L. — Bolile ficatului (trad.), Ed. medicală, Bucureşti, 1966.
226. ALBEAUX-FERNET M. — Consultation journalières et pathologie metabolique, Ed. Masson, Paris, 1967.
227. *** — Encyclophédie médico-chirurgicale, Ed. Masson, Paris.
228. WALDENSTRÖM J. — *Acta med. scand. (suppl.)*, 82, 1937.
229. RIMINGTON C. — *Acta med. scand.*, 143, 177, 1952.
230. RIMINGTON C. — *Brit. med. J.*, 2, 189, 1956.
231. BRUGSCH J. TH. — *Z. ges. inn. Med.*, 12, 704, 1957.

Scanned with OKEN Scanner

232. BRUGSCH J. TH. — Porphyrine, ed. a II-a Ed. Johann Ambrosius Besth, Leipzig, 1959.
233. ZEANĂ C., CLIPEA N. — *Med. interna (Buc.)*, 20, 1 253, 1968.
234. PEYREFITE G. — La porphyrie aigue intermittente. Thèse, Lyon, 1965.
235. GARCIN R. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 115, 1 089 1964.
236. MATIAR-VAHAR H., LUNGERSHAUSEN E. — *Dtsch. med. Wschr.*, 92, 1 809, 1967.
237. STICH W. — *Dtsch. med. Wschr.*, 84, 2 148, 1959.
238. CANIVET J., FALLOT P. — *Dtsch. med. Wschr.*, 84, 63, 1959.
239. BLECKAT G., STRUBE G. — *Münch. med. Wschr.*, 232, 1967.
240. KEZDI P. — *Arch. intern. Med.*, 94, 122, 1954.
241. GIBSON J. A., GOLDBERG A. — *J. Path. bact.*, 71, 495, 1956.
242. VINTILĂ și colab. — *Chirurgia (Buc.)*, 16, 959, 1967.
243. GHERASIM M., NECȘULESCU N. — *Chirurgia (Buc.)*, 6, 901, 1960.
244. MAZINGARBE — *Presse med.*, 677, 1956.
245. PRISLOPEANU N. — *Viața med.*, 10, 27, 1963.
246. NAEF R. W. — *Neurology (Mineap.)*, 313, 1959.
247. WALDENSTRÖM J. — *Münch. med. Wschr.*, 1 533, 1964.
248. BENARD H., GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. — Porphyries, Ed. Bailliere, Paris, 1958.
249. BOCK K. D., MARQUET P. și colab. — *Dtsch. med. Wschr.*, 93, 2 119, 1968.
250. KELENYI G. și colab. — *Acta med. Acad. Sci. hung.*, 17, 151, 1961.
251. ACKNER B. — *Lancet I*, 1 256, 1962.
252. LABADIE P. — *Rev. Prat. (Paris)*, 25, 69, 1965.
253. HELLMAN E. S., TSCHUDY D. P., BARTTER F. C. — *Amer. J. med.*, 32, 734, 1962.
254. NIELSEN BENT, THORN NIELS — *Amer. J. Med.*, 38, 345, 1965.
255. LUDWIG G. D., GOLDBERG M. — *Amer. N. Y. Acad. Sci.*, 10, 710, 1963.
256. REDEKER A. G. — *Amer. gastroent.*, 34, 27, 1960.
257. LUBY E., WARE J., SENF R., FROHMAN C. — *Psychosom. Med.*, 21, 34, 1959.
258. BRAINERD H., MARGEN S., CHATTON M. — Elemente practice de diagnostic și tratament, Ed. medicală, București, 1967.
259. GÜNTHER H. — *Ergebn. Allg. Path. Anat.*, 20, 608, 1922.
260. SCHMID R., SCHWARTZ S., WATSON C. J. — *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 75, 705, 1950.
261. DEAN G. — *Brit. med. J.*, 2, 1 291, 1953.
262. TIO T., LEIJENSE B., JARRET A., RIMINGTON C. — *Clin. Sci.*, 16, 517, 1957.

Scanned with OKEN Scanner

263. GARROD A. — Inborn Errors of Metabolism, Londra, 1923. ed. a II-a, H. Frowde.
264. MIDANA A., BERETTA A., ANGUISSOLA, PROTA V., ZINA G. — *Dermatologica (Basel)*, 127, 343, 1963.
265. BRUNSTING L. — *Arch. Derm. Syph. (Chic.)*, 70, 551, 1954.
266. BARIETA M., GAJDOS-TOROK M., POULET J., RUFFINO J. — *Presse méd.*, 68, 643, 1960.
267. PAUL K., ENGSTROM A., ENGFELDT B. — *J. clin. Path.*, 6, 135, 1953.
268. WATSON C. J. — *New Engl. J. Med.*, 263, 1 205, 1960.
269. PĂUNESCU-PODEANU A. — Bolnavi dificili, Ed. medicală, București, 1969.
270. AITA A. JOHN — Manifestări neurologice în bolile generale, Ed. medicală, București, 1968.
271. WITSCHAFTER J. D. și collab. — *Neurology (Mineap.)*, 10, 787, 1960.
272. BONDUELLE M., BONYGUES P., PUECH H. — *Rev. neurol.*, 95, 3, 1956.
273. SCHMID R. — *Fortschr. Neurol. (Psychiat)*, 20, 422, 1952.
274. BODECHTEL G. — Differential Diagnose neurologischer, Krankheitsbilder, Ed. Georg Thiema, Stuttgart, ed. II, 1963.
275. CHUSID J. G., Mc DONALD — Correlative Neuroanatomy and Functional Neurology Lange Med. Pub., 1967, Los Altos, California.
276. LONDON J. M. — *A. Rev. Nerv. Ment. Dis. Proc.*, 32, 392, 1952.
277. GHEORGHIU GH., FORSEA D. — *Med. interna (Buc.)*, 20, 1 343, 1968.
278. GERBAVT P. și colab. — *Ann. méd. Nancy*, 2, 914, 1963.
279. BONDUELLE M. — *Bull. mém. méd. Hôp. Paris*, 115, 1 115, 1964.
280. DOW R. S. — *Clin. Neurophysiol.*, 13, 425, 1961.
281. RUSSEL B. W. — Clinicall Neurology, University Press, London, Oxford, 1964.
282. LAPRESLE J. — *Bull. mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 115, 1 125, 1964.
283. PENTSCHEW L. — În : Hdb. d. spez. *Path. Anat.* vol. XIII/2, Springer, Berlin, 1957.
284. KREINDLER A. — *Neurologia*, Editura medicală, București, 1957.
285. MOLLARET P. și colab. — *Rev. neurol.*, 25, 8, 1956.
286. GOULON M., LEVRY-ALCOVER M. — Colloque de Marseille, 1962.
287. GODLEWSKI S. — *Presse méd.*, 71, 2 447, 1963.
288. RIMINGTON C. — *Excerpta med.*, 39, 4—6.
289. CAVANAGH J. B., MELLICK R. S. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat*, 28, 320, London, 1965.
290. MERRIT H. — A. Textbook of Neurology, Lea and Febiger, 1963, Philadelphia.
291. KREINDLER A., POILICI I., IONAȘESCU V. — *Dtsch. z. Norvenheilk*, 185, 20, 1963.

Scanned with OKEN Scanner

292. IONASESCU — Tulburări metabolice în bolile nervoase, Ed. medicală, București, 1967.
293. SIMPSON A. J. — Symposium, Edinburgh, 1967.
294. ȘOFLETE A. — Neurologia clinică, Ed. medicală, București, 1967.
295. STICH W. — *Klin. Wschr. (Wien)*, 37, 690, 1959.
296. SCHEID K. E. — Febrile Episoden bei Schizophrenen, Leipzig, 1937.
297. CHAPMAN D. H. — Textbook of Clinical Psychiatry, 1967.
298. PREDESCU V. — Terapia psihotropă, Ed. medicală, București, 1968.
299. COIRAULT R. — Agréssions et réanimation en neuropsychiatrie, Masson, Paris, 1960.
300. SCHEID W. — *Dtsch. med. Wschr.*, 86, 149, 1961.
301. CANIVET J. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 115, 1 107, 1964.
302. RIMINGTON C. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 57, 511, 1964.
303. GOULON M., MARGAIRAZ A., NOUAILHAT F. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 115, 1 135, 1964.
304. FILIPPINI L. — *Dtsch. med. Wschr.*, 91, 959, 1966.
305. LAPRESLE J. — *Cah. Méd. Hôp. Paris*, 2, 179, 1968.
306. BURNHAM B. F., LACCELLES J. — *Biochem. J.*, 87, 462, 1963.
307. MARC ST. HILAIRE J., LANGEVIN H. — *Un. méd. Can.*, 97, 1 266, 1968.
308. HOPMANN R. — *Dtsch. med. Wschr.*, 93, 76, 1969.
309. HUBER F. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 97, 1 498, 1967.
310. NAYRAC P., GRAUX P., FOURLINNIE J., PETIT H. — *Lille méd.*, 9, 714, 1964.
311. CASTAIGNE P., CAMBIER J., BRUNET P., DEVOISE C. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 115, 1 145, 1964.
312. PRATO V., MASSARO A., MAZZA U., BATTISTINI V. — *Presse méd.*, 74, 2 259, 1966.
313. GOLDBERG A. — *Proc. roy, Soc. Med.*, 61, 193, 1968.
314. RIEDERER J. — *Med. Klin.*, 56, 96, 1961.
315. WHITTACKER S. R. F., WHITEHEAD T. P. — *Lancet*, I, 527, 1956.
316. PRINGUET R., FERNAND-LAURENT J. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 74, 184, 1967.
317. ELDER T., MENGEL CH. — *Amer. J. Med.*, 41, 369, 1966.
318. MERKLEN F., COTTENOT F. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 16, 3, 1968.
319. BERETTA A., PRATO V. — *Minerva méd.*, 59, 1 864, 1968.
320. COWGER M., LABBE R. — *Lancet*, 88, 1965.
321. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. — *Nature (Lond.)*, 199, 1 093, 1963.
322. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 158, 1 316, 1962.
323. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M., DANIEK G. — *Nature (Lond.)*, 193, 183, 1962.

Scanned with OKEN Scanner

324. GAJDOS A. — *Vie méd.*, 48, 3, 1967.
325. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. — *Nouv. Rev. franç. Hémat.*, 5, 591, 1965.
326. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. — *Bull. Soc. Chim. biol., (Paris)*, 45, 1 227, 1963.
327. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. — *Thérapie*, 17, 233, 1962.
328. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. — *Lancet*, 175, 1961.
329. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M., PALMA CARLOS A. — *Rev. franç. Étud. clin. biol.*, 11, 915, 1966.
330. GAJDOS A. — *Presse méd.*, 76, 207, 1968.
331. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M., MANTZ L., SCHIRARDIN H. — *Presse méd.*, 73, 119, 1965.
362. IPPEN H. — *Arch. klin. exp. Derm.*, 208, 223, 1959.
SECKER C. — *Presse méd.*, 71, 1 293, 1963.
333. GAJDOS A., MERCIER H. PLANCHON P. — *Presse méd.*, 69, 2 431, 1961.
334. NENIȚESCU C. — Tratat elementar de chimie organică, Vol. II, Ed. tehnică, București, 1958.
335. LABBE F. — *Lancet*, I, 435, 1962.
336. LEVRAT L., TISSOT A., MOULINIER B., TETE R. — *Lyon Méd.*, 27, 37, 1963.
337. MASSARO A., MAZZA U., BATTISTINI V., BIANCO G., PRATO V. — *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 43, 357, 1967.
338. RATNER A., DOBSON R. — *Arch. Derm.*, 89, 505, 1964.
339. VESTEA ST. — *Stud. Cercet. Med. intern.*, 6, 307, 1965.
340. CORNIL A. — *Acta clin. belg.*, 19, 184, 1964.
341. CANET J., COMBRISSON A., MERDIONI J., GAJDOS-TÖRÖK M., GAJDOS A. — *Arch. franç. Pédiat.*, 21, 1 179, 1964.
342. BARIETY M., GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M., THIBAULT R., LEYMARIOS J. — *Presse méd.*, 68, 825, 1960.
343. BOLGERT M. — *Rev. Prat. (Paris)*, 14, 2 810, 1964.
344. THIERS H., MOULIN G., DURANT D., PERROT H., MICHEL F. — *Bull. Soc. franç. Syph.*, 7, 12, 1967.
345. PETERS J., SCHROEDER K., CONSBRUCH U., LADNER H. — *Dtsch. med. Wschr.*, 92. 1 502, 1967.
346. SCHRUMPF A. — *Acta med. scand.*, 145, 338, 1953.
347. WOODS C., PETERS H., JOHNSSON S. — *Arch. Derm.*, 84, 920, 1961.
348. PAUL K., THYRESSON A. — *Acta derm.-venerol. (Stockh.)*, 34, 403, 1954.
349. DONALD G. — *Aust. J. Derm.*, 8, 97, 1965.
350. GALAMBOS J., PEACOCK L. — *Ann. intern. med.*, 50, 1 056, 1959.
351. PETERS H., JOHNSSON A., CAM S. — *Amer. J. med. Sci.*, 251, 314, 1966.
352. PETERS H., WOODS S., EICHMANN P., REESE H. — *Ann. intern. Med.*, 47, 889, 1957.
353. HARMEL-TOURNEUR L., BROPSY C. — *Bull Soc. franç. Derm. Pyph.*, 66, 543, 1959.
354. PETERS H. — *Dis. nerv. Syst.*, 17, 177, 1956.
355. PETERS H. — *Neurology (Mineap.)*, 4, 477, 1954.

Scanned with OKEN Scanner

356. REDEKER A., STERLING R., ARCHER B. — *Arch. intern. Med.*, 104, 779, 1959.
357. ILLIN I. — *Vestn. Derm. Vener.*, 10, 42, 1963.
358. MOM A. — *Rev. argent. Dermatosif*, 47, 151, 1963.
359. ROMAN W. — *Enzymologie*, 32, 37, 1967.
360. THIVOLET J., BOUDET P., PERROT H., MOENE Y. — *Bull. Soc. franç. Syph.*, 74, 388, 1967.
361. THIVOLET J., PERROT H., MALLEIN R., SABATER E. — *Presse méd.*, 76, 367, 1968.
362. IPPEN H. — *Arch. klin. exp. Derm.*, 208, 223, 1959.
363. IPPEN H. — *Arch. klin. exp. Derm.*, 212, 467, 1961.
364. IPPEN H. — *Dtsch. med. Wschr.*, 86, 127, 1961.
365. IPPEN H. — *Dtsch. med. Wschr.*, 88, 1 788, 1963.
366. IPPEN H. — *Med. Klin.*, 59, 155, 1964.
367. IPPEN H. — XIIIe Congr. intern. Denmat., München, 1967.
368. WOHLER F. — Symposium Ciba 1963, Springer, Berlin.
369. HOLZMAN H. — *Med. Welt* 19, 1 078, 1963.
370. IPPEN H. — *Arch. klin. exp. Derm.*, 219, 863, 1964.
371. TUFFANELLI D. — U.S. *Armed Forces med. J.*, 11, 1 210, 1960.
372. BERLIN S., BRAUTE G. — *Lancet*, II, 729, 1 962.
373. ALBAHARY C. şi colab. — *Théraphie*, 9, 201, 1964.
374. HOPPER C., ALTMAN J. — *Arch. Derm.*, 93, 620, 1966.
375. STRICKLAND G. T. — *Amer. J. Gastroent.*, 50, 202, 1968.
376. WEWALKA F. — *Wien. Z. Inn. Med.*, 47, 431, 1966.
377. ALBAHARY C. — *Presse méd.*, 73, 73, 1965.
378. ALBAHARY C. şi colab. — *Presse méd.*, 70, 2 823, 1962.
379. BEUREY J. şi collab. — *Arch. belges Derm.*, 12, 235, 1966.
380. BROWN E., HWANG Y., ALLGOOD J. — *J. Lab. clin. Med.* 69, 382, 1967.
381. EPSTEIN J., PINSKI J. — *Arch. Derm.*, 92, 362, 1965.
382. MORARU I., ANTOHI S. — Introducere în genetica moleculară, Ed. medicală, Bucureşti, 1964.
383. MAZZA U. şi colab. — *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 41, 2, 1965.
384. SCHNACK H. — *Med. Welt.*, 27, 1 529, 1965.
385. WOHLER F. — *Acta haemat. (Basel)*, 31, 321, 1964.
386. STROHMEYER G., SCHIRREN C. — *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.*, 70, 639, 1964.
387. IPPEN H. — *Derm. Wschr.*, 4, 152, 1966.
388. KOVAL A., DANBY C., PATERMANN H. — *Can. med. Ass. J.*, 93, 537, 1965.
389. SCHIRREN C. şi colab. — *Dtsch. med. Wschr.*, 91, 1 344, 1966.
390. SAUNDER S., WILLIAMS J., LEVEY M. — *S. Afr. J. Lab. clin. Med.*, 9, 277, 1963.
391. LUNDVALL O., WEINFELD A. — *Acta med. scand.*, 184, 191, 1968.
392. SCHIRREN C. — *Arch. klin. exp. Derm.*, 219, 728, 1964.
393. GOLDBERG A. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 61, 193, 1968.
394. SÓKER G. — *Münch. med. Wschr.*, 35, 1 688, 1963.
395. DEGOS R., LORTAT IACOB G., TOURAINE R. — *Bull. Soc. franç. Dermat. Syph.*, 68, 457, 1961.

Scanned with OKEN Scanner

396. JANOFF L. A., PONTAS J. I., YOUNG D. — *Arch. intern. Med.*, 91, 389, 1953.
397. MEYER H., NADLER S. B., BLOCH T. — *Obstet and Gynec.*, 3, 214, 1954.
398. BOURKE E., COPEMAN M., MILNE M. D., STOKES G. S. — *Lancet*. I, 1 394, 1966.
399. DEPARIS M., CANIVET J., DAUSSET J., ROSSIGNOL P. — *Presse méd.*, 59, 870, 1951.
400. BALLIVET J., MICHIELS R. — *J. Méd. Lyon.*, 1, 667, 1960.
401. LAST P. M. — *Med. J. Aust.*, 2, 749, 1963.
402. JUTZLER A. G., NENHEISEL S., SCHMID P., FANK F. — *Dtsch. med. Wschr.*, 89, 840, 1964.
403. PETERS H. A., EICHMAN P. L., REESE H. H. — *Neurology (Mineap.)*, 8, 621, 1958.
404. CONDACSE A., RĂDULESCU EM., JELESOV M., IOSIF I. — *Viața med.*, 12, 973, 1965.
405. STICH W. — *Arch. klin. exp. Derm.*, 219, 739, 1964.
406. GÖGGEL K. H. — *Arzl. Wschr.*, 14, 145, 1959.
407. GRAY C. H., NEUBERGER A. — *Lancet*, 851, 1952.
408. DOBIN N. B., HINES C. R. — *Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch.*, 31, 202, 1957.
409. GRUBSCHMIDT H. A. — *Calif. Med.*, 72, 243, 1950.
410. BROOMFIELD B. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 55, 799, 1962.
411. MELBY J. D., STREET J. P., WATSON K. J. — *J. Amer. med. Ass.*, 152, 173, 1956.
412. PETRIE S. J., MOONEY I. P. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 83. 264, 1962.
413. TUREHETTI G., PALAGI R., LATTANZI E. — *Arch. Obstet. Ginec.*, 68, 580, 1963.
414. WATSON C. J., RUDOLPH S. G., ABBOT L. D. — *J. Lab. clin. Med.*, 58, 437, 1961.
415. KREINDLER A. — (Sub red.) *Cercet. med., Tg. Mureș.*
416. DURST J. B., KREMBS M. A. — *J. Amer. méd. Ass.*, 160, 165, 1956.
417. PERLROTH M., TSCHUDY D., HARVEY S. și colab. — *Amer. J. Med.*, 41, 149, 1966.
418. LUDWIG G. D., GOLDBERG M. — Year Book Med. Pub. of Medicine, (Chicago), 1962—1963.
419. PILAT L., GAVRILESCU N. — Bolile profesionale, Ed. medicală, București, 1966.
420. MOORE C. V. — *Amer. J. Med.*, 35, 546, 1965.
421. MARVER H., TSCHUDY D., PERLROTH M., COLLINS A. — *Clin. Res.*, 13, 278, 1965.
422. LONDON I. — *Arch. Derm.*, 75, 801, 1957.
423. SWEENEY G., SAUNDERS S., DOWDLE E., EALES L. — *Brit. med. J.*, 1, 1 281, 1965.
424. BARAN L. R., BUQUET C. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 67, 278, 1960.
425. CRIPPS D., CURTIS A. — *Arch. Derm.*, 86, 575, 1962.
426. DAVIS M., PLOEG D. — *Arch. Derm.*, 75, 786, 1957.
427. MARSDEN C. — *Brit. Derm.*, 71, 219, 1959.

Scanned with OKEN Scanner

BĂDĂNOIU A., GHEORGHIU GH. —
1959.
Derm. Vener. (Buc.), 9, 293, 1964.
Derm. Vener. (Buc.), 10, 1, 1965.
431. LONGHIN S. — *Derm. Vener. (Buc.)*, 10, 385, 1965.
432. FUSARO R. — *J. Amer. med. Ass.*, 182, 1 120, 1962.
433. KLEIN P., CALFACCIAN A., POPOVICI J., SEITAN EL. — *Derm. Vener. (Buc.)*, 11, 541, 1966.
434. RUB D., MOSOIU I. — *Viața med.*, 13, 1 625, 1966.
435. BRUNSTING L., MASSON H., ALDRICH R. — *J. Amer. med. Ass.*, 246, 1 207, 1951.
436. BOLGERT M., CANIVET J., LE SOURD M. — *Sém. Hôp. Paris*, 29, 1 587, 1953.
437. IONESCU E. — *Derm. Wschr.*, 150, 198, 1964.
438. COLOMB D. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 64, 420, 1957.
439. DANNENBERG H. — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 202, 214, 1955.
440. BORDA J. — *Arch. argent. Derm.*, 13, 401, 1963.
441. VOGLINO A. — *Cron. I.D.I.*, 20, 3, 1965.
442. JABLONSKA S., SZCZEPANSKI A. — *Arch. Derm.*, 90, 241, 1963.
BERMAN J. — IXe Congres Ass. Derm. et Syph. Langue Fr., Lausanne, 1956.
ALESSANDRINI A., NAZARRO P., TOPI C. — *C. ital. Derm.*, 1, 1, 1964.
445. CREUTZFELDT W. — *Méd. et. Hyg. (Genève)*, 707, 1 030, 1965.
446. BĂDĂNOIU A., MATRESCU D., GHOERGHIU GH. — *Arch. klin. exp. Derm.*, 229, 139, 1967.
447. BORDA J. — *Pren. med. argent.*, 49, 1980, 1962.
448. BIELICKY T., BERMAN J. — IXe Congres Ass. Derm. et Syph. de langue, Fr., Lausanne, 1956.
449. TOPPEL L. — *Münch. med. Wschr.*, 107, 933, 1965.
450. IPPEN H. — Intern. Symp. in der Med. Univers. Klink. Freiburg Ed. Schattauer, Stuttgart, 1965.
451. THIERS H., BERTOYE A., FAYOLLE J., MONIER P., GARIN J., VINCENT P., PROST G. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 74, 403, 1967.
452. DUPERRAT B., DAVID V., AITKEN G., LAURET P. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 14, 3, 1968.
453. HARRIS M. — *Arch. intern. Med.*, 117, 425, 1966.
454. LYNCH F. — *Arch. Derm.*, 93, 382, 1966.
455. POPOFF L., BALABANOFF K., SANSONOVA S. — IXe Congr. Ass. Derm. et Syph. de langue Fr., Lausanne, 1956.
456. GAJDOS A., SELIGMANN M., MEYER R., BERNARD J. — *Nouv. Rev. franç. Hémat.*, 3, 79, 1963.
457. BOUSSER J., CRISTOL D., GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M., NETTER A. — *Bull. Soc. Mém. Méd. Hôp. Paris*, 114, 665, 1963.
458. GAJDOS A. și colab. — *Rev. franç. Étud. clin. biol.*, 8, 386, 1963.
459. CHU T., JU-HWO, CHU E. — *Clin. Chemist.*, 13, 371, 1967.

Scanned with OKEN Scanner

460. RIMINGTON C. — *Acta med. scand.*, 143, 177, 1952.
461. PATHAK M., BURNETT J. — *J. invest. Derm.*, 48, 421, 1964.
462. CZITOBER H., SCHNACK H., WEWALKA F. — *Dtsch. med. Wschr.*, 92, 1 761, 1967.
463. CZITOBER H. — *Med. Mitteil.*, 28, 21, 1967.
464. GREENBERG M., STROHMEYER W., KEENE G., HINE G., CHALMERS T. — IXe Congres intern. Soc. Hematol. Mexic, 1962.
465. MOLPOS J., CALLENDER S. — IXe Congres Eur. Soc. Hematol. Lisabona, 1963.
466. DAVIES A., BADENOCH J. — *Lancet*, I, 6, 1962.
467. DOBRINER K. —*Proc. Soc. exp. biol. (N.Y.)*, 35, 175, 1936.
468. HAEGER-ARONSEN BRIGITTA, STATHERS G. — *Ann. intern. Med.*, 69, 2, 1968.
469. GOLDBERG A., RIMINGTON C., LOCKHEAD A. C. — *Lancet*, 7 491, 632, 1967.
470. BARNES H. D., WHITTAKER N. — *Brit. med. J.*, 5 470, 1 102, 1965.
471. BERGER H., GOLDBERG A. — *Brit. Med. J.*, 2, 85, 1955.
472. FILIPPINI L., STROHMEYER G. — *Dtsch med. Wschr.*, 94, 1 577, 1969.
473. COSSA P. — Therapeutique Neurologique et Psychiatrique ed. II, Masson, Paris, 1958.
474. LANGHOF H., KRANKEN E., KLINGE K. — *Hautarzt.*, 16, 101, 1965.
475. SMITH J. A. — *Psychiatry*, 1960.
476. BURG C. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 94, 1 319, 1969.
477. CHISOLM J. J. — *Pediatrics*, 64, 174, 1964.
478. PETRILĂ T., CRISTEA I., POPESCU DR. — *Chirurgia (Buc.)*, 17, 933, 1968.
479. NICOLAU S. — Dermatologia și venerologia, Ed. medicală, București, 1958.
480. ARRICHI F. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 23, 20, 1958.
481. REES H. A. — *Lancet*, i, 7 496, 919, 1967.
482. MONACO R. N. și colab. — *New Engl. J. Med.*, 256, 309, 1957.

BIBLIOTECA MUNICIPALĂ IAȘI

Scanned with OKEN Scanner

Lei 13,50

Scanned with OKEN Scanner